

Année 1959

THÈSE

159

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Micheline ANCLA

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

23 juillet 1959

Dakar

Présentée et soutenue publiquement le 1959

**LE VOLUME SANGUIN DES POLYGLOBULIES
MESURÉ PAR LES HÉMATIES MARQUÉES AU ⁵¹Cr.**

●

**Ses modifications dans la maladie de Vaquez
traitée, soit par le ³²P, soit par les saignées,
soit par les deux méthodes combinées**

Président : M. G. MARCHAL, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Micheline ANCLA

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

23 juillet 1932

Dakar

Présentée et soutenue publiquement le 1959

LE VOLUME SANGUIN DES POLYGLOBULIES
MESURÉ PAR LES HÉMATIES MARQUÉES AU ^{51}Cr .

●
Ses modifications dans la maladie de Vaquez
traîtée, soit par le ^{32}P , soit par les saignées,
soit par les deux méthodes combinées

Président : M. G. MARCHAL, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE OLPIC
13, Rue Basfroi, 13
1959



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

avec toute ma tendresse

Au Docteur Jean LAFONT

en gage de mes affectueux sentiments

A Roland MASSUARD

très amicalement

A MON FRERE

A Monsieur le Professeur G. MARCHAL
Professeur de Clinique des Maladies du Sang
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

*qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse*

En hommage de respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur Robert ANDRE

Médecin des Hôpitaux de Paris

*qui m'a toujours accueillie et conseillée
avec la plus grande bienveillance
En témoignage de ma profonde gratitude*

A Madame A. COMBRISON

*qui fut mon guide
et à laquelle je dois d'avoir pu réaliser ce travail
Qu'elle trouve ici l'expression de ma sincère reconnaissance
et de ma sympathie*

A Monsieur le Docteur B. DREYFUS

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse

Avec ma gratitude

et en hommage de déférente admiration

A Monsieur le Docteur J. DEBRAY

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine

qui a bien voulu s'intéresser à ce travail

En témoignage de ma reconnaissance

A Mademoiselle E. CADET

Dont l'aide me fut si précieuse

En souvenir d'une très bonne amitié

A MES MAITRES PENDANT MON EXTERNAT :

Monsieur le Professeur P. SOULIÉ

Monsieur le Professeur M. PERRAULT

Monsieur le Professeur M. MAYER

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Monsieur le Professeur R. DEBRÉ

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Monsieur le Docteur R. ANDRÉ

INTRODUCTION

En 1944, G. Hevesy mit au point avec ses collaborateurs (31) une technique permettant de mesurer directement le volume des hématies en circulation dans le sang humain en les marquant avec du phosphore radioactif. De nombreux travaux furent dès lors consacrés à l'exploitation de cette remarquable acquisition ; cependant, lorsque, en 1950, Gray et Sterling (25, 55) utilisèrent dans le même but le radiochrome 51 sous forme de chromate de soude, ils apportèrent à la méthode des avantages théoriques et une simplification de manipulation qui ont été à leur tour largement diffusés et en font à l'heure actuelle le meilleur procédé de mesure de la masse sanguine (12, 15, 17, 30, 40, 44, 50).

Nous nous proposons d'exposer dans ce travail les observations tirées de l'étude de 94 cas de polycythémie dont les volumes sanguins ont été obtenus par la méthode des hématies marquées au radiochrome 51, au Laboratoire des Isotopes du Centre départemental de Transfusion sanguine de Paris. Les polyglobulies réalisent, par leur définition même, le type des maladies pouvant bénéficier d'un tel moyen d'exploration biologique. En outre, on sait depuis longtemps qu'à l'augmentation caractéristique de la masse érythrocytaire peut s'ajouter une rupture de l'équilibre normal entre secteurs globulaire et plasmatique : c'est dire que la mesure directe du volume globulaire et, par extension, des volumes plasmatique et sanguin total du malade, apparaît seule capable de préciser avec certitude les conséquences dynamiques d'un dérèglement dont le mécanisme intime reste, il est vrai, obscur.

Nous détaillerons dans un chapitre ultérieur les publications dont ce problème a auparavant été l'objet, encore que leur caractère parcellaire et disparate nous ait en partie incitée à reprendre la question et à l'envisager dans un esprit volontairement systématique. C'est ainsi que nous aborderons successivement :

I. La définition et un rappel nosologique succinct sur les polyglobulies.

II. L'exposé de nos travaux personnels, avec :

— Le principe de la méthode utilisée ;

— Le bilan de 94 mesures de la masse sanguine faites chez des polyglobuliques non traités ou en rechute, parmi lesquels :

— 56 maladies de Vaquez,

— 38 polyglobulies secondaires ;

— Les aspects des volumes sanguins au cours de la maladie de Vaquez traitée par :

— le ^{32}P seul,

— les saignées isolées,

— les deux méthodes combinées enfin.

A l'occasion de chacun de ces trois chapitres, nous avons été amenée à envisager, parallèlement aux variations de la volémie, d'autres remaniements directement liés au type même du moyen thérapeutique employé : réactions leucocytaires, plaquettaires, ou de l'équilibre électrolytique par exemple.

Par contre, nous ne ferons pas état ici de notre expérience, encore insuffisante, concernant les modifications de la masse sanguine au cours des polyglobulies secondaires traitées.

III. Les données jusqu'à présent fournies par la littérature, aussi complètes que possible.

IV. La discussion enfin de nos résultats personnels confrontés avec les précédents, et nos conclusions.

I. — RAPPEL NOSOLOGIQUE SUR LES POLYGLOBULIES

On définit classiquement les polyglobulies comme étant des états caractérisés par l'augmentation franche et constante, au-dessus de 6.000.000 par mm³, du nombre des hématies circulant dans le sang ; ce dérèglement ayant pour conséquence une augmentation des chiffres de l'hématocrite, de la viscosité sanguine et de l'hémoglobine. Dans le cadre du syndrome ainsi isolé s'individualisent trois processus pathologiques distincts : la maladie de Vaquez, les polyglobulies secondaires et les polyglobulies dites relatives car elles n'en ont que l'apparence.

La maladie de Vaquez-Osler ou polyglobulie primitive est une affection grave, qui paraît être le résultat d'une hématopoïèse exagérée sous l'influence d'un facteur encore inconnu. Outre la polycythémie, elle s'accompagne dans 75 % des cas d'une hyperleucocytose supérieure à 10.000 cellules par mm³ et d'une hyperplaquétose ; il existe une splénomégalie palpable dans plus de la moitié des cas ; une hépatomégalie dans un tiers des cas à peu près. Les troubles fonctionnels sont divers, dominés par les céphalées, les vertiges, l'essoufflement et les accidents oculaires. Avant l'apparition du ³²P, les causes de mort les plus fréquentes étaient les hémorragies et les thromboses ; quant à l'incidence de la leucémie, sa fréquence est, depuis cette époque, très diversement appréciée suivant les auteurs. L'administration de radiophosphore, associée ou non à des saignées, constitue pour l'instant l'essentiel du traitement, purement symptomatique, des polyglobulies essentielles.

A côté de la maladie de Vaquez, les polyglobulies secondaires reconnaissent une cause déterminante. Conséquences d'une anoxémie, elles surviennent le plus communément au cours des insuffisances cardiaques et respiratoires, et chez les individus résidant à des altitudes élevées. Les polyglobulies secondaires à des anomalies nerveuses ou endocriniennes sont plus rares, et de pathogénie discutée. Quelles qu'elles soient, elles ne s'accompagnent en règle générale ni d'hyperleucocytose, ni d'hyperplaquétose, ni de splénomégalie. Surtout, il a été montré (9, 19, 33, 45, 47, 60) que la saturation oxygénée du sang artériel des polyglobulies primitives est d'ordinaire normale, alors qu'elle est inférieure à 93,2 % dans les polyglobulies secondaires à un trouble cardiaque ou respiratoire.

Les polyglobulies relatives forment un groupe particulier. Elles se voient au cours des « stress », des états de déshydratation, parfois chez les sujets jeunes, ou pendant les premières heures d'un séjour en haute montagne (36). Il s'agit en réalité de fausses polyglobulies, sans splénomégalie, sans modification de la saturation artérielle en oxygène. Le phénomène fondamental est réalisé par une réduction plus ou moins franche du volume plasmatique ; la concentration globulaire qui en résulte explique les chiffres fallacieusement élevés de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite (36, 41). C'est la détermination directe des différents volumes sanguins qui permet aisément de rapporter l'anomalie à sa cause, et apporte au diagnostic indécis de ces cas un élément fondamental.

II. — ETUDES PERSONNELLES

Nous avons réuni 94 malades porteurs de polyglobulies vraies : 56 maladies de Vaquez, et 38 polyglobulies secondaires. Les volumes sanguins de chacun de ces malades ont été mesurés avant traitement ou pendant une rechute, certains d'entre eux ayant été suivis par les moyens habituels (numérations érythrocytaires), longtemps avant de nous être confiés. Nous possédons encore assez peu de documents concernant l'évolution de la masse sanguine au cours du traitement. Néanmoins, nous avons personnellement étudié une trentaine d'observations de polyglobulies essentielles concernant, les unes l'action du ^{32}P , les autres l'effet des saignées isolées, d'autres enfin les résultats obtenus en combinant les deux thérapeutiques. Le problème de l'évolution traitée des polyglobulies secondaires ne sera pas abordé dans ce travail.

Méthodes utilisées.

La technique que nous avons utilisée pour nos mesures de la volémie a été mise au point par le Docteur A. Combrisson (2) ; elle dérive de celle décrite initialement par Gray et Sterling. On met à incuber, pendant 45 minutes, 25 à 30 cm³ de sang O négatif prélevé sur A.C.D. avec 5 cm³ d'une solution isotonique saline stérile qui contient 40 microcuries de chrome 51 sous forme de chromate de soude ; après deux lavages, le volume est rajusté à sa valeur primitive ; immédiatement après, on prend un échantillon des hématies marquées pour en mesurer la radioactivité. Au lit du patient, on prélève 10 cm³ de sang qui permettront de connaître la radioactivité propre du sang du malade, l'hématocrite, l'hémoglobine, et de faire au besoin une numération des éléments figurés ou tout autre test complémentaire. Les hématies marquées, 7 cm³ environ (le volume sera soigneusement vérifié), sont injectées par la même aiguille, le malade recevant 6 à 7 microcuries de ^{51}Cr . Un second prélèvement est fait après un intervalle de 15 minutes. La radioactivité des échantillons est mesurée dans un cristal creux scintillateur.

Opérant dans ces conditions, il est facile de calculer que la dose de rayonnements absorbée par le malade lors d'un examen est nettement inférieure à la dose de tolérance internationale actuellement admise : cette dernière est fixée à 0,01 rad. par semaine en irradiation totale pour les techniciens travaillant au contact des radioéléments. Or, tenant compte du rendement de marquage (un peu plus de 80 %), 7 cm³ de sang marqué dans les conditions décrites correspondent à une irradiation totale de 0,0007 rad. pour un individu de 60 kg.

Le détail des divers facteurs de correction, des calculs et de l'expression des résultats, a été précédemment publié (2). Nous rappellerons seulement que cette méthode permet l'appréciation directe du volume globulaire total de l'individu en fonction de l'hématocrite ; le volume sanguin total est déduit du volume globulaire en faisant intervenir un facteur 0,91 qui représente le rapport entre l'hématocrite somatique moyen et l'hématocrite veineux corrigé. L'existence d'une splénomégalie, évidemment fréquente

TABLEAU I

*Le tableau se lit de gauche à droite,
il y a correspondance entre les valeurs des différentes colonnes.*

<i>Hémo- globines %</i>	<i>Héma- tocytes</i>	<i>Vol. glob. %</i>	<i>Vol. plasma %</i>	<i>Vol. sang. total %</i>
95	41,5	179	111	183
95	44	123	115	120
85	45	112	110	111
90	47	123	111	115
70	47	145	115	127
110	48	137	114	122
90	49	118	90	107
105	50	116	96	104
100	50	130	109	117
100	50,5	124	102	110
95	51	188	135	156
110	52,5	130	100	112
120	53	130	90	106
115	53	140	123	118
120	53	142	107	120
100	55	133	97	111
110	55	147	103	121
115	55	173	120	141
115	57,5	164	104	127
110	58	128	74	94
115	58	190	114	143
125	59	152	97	119
115	59	153	93	116
125	61	185	92	126
125	62	245	134	178
105	63	196	96	133
125	63	208	88	135
130	64	204	129	143
135	64	187	92	123
120	64,5	259	123	174
120	66,5	190	83	122
130	67	195	91	130
120	67	256	68	142
150	68	141	60	89
125	69	200	82	127
125	69	232	91	147
120	69	244	78	140
160	70	194	82	126
130	70	280	88	162
120	71	215	68	120
145	71	215	69	127
140	71	215	85	136
125	71	225	68	130
130	71	228	83	137
170	71	276	87	162
150	71	352	130	216
145	71,5	248	89	147
140	73	185	55	106
145	74	272	95	163
140	74	326	89	183
130	74	345	95	195
125	75	262	72	146
125	75	272	90	160
125	75	280	74	155
140	76	200	68	117
155	81	420	68	205

ici, nous a amenée, pourvu qu'elle reste modérée, à négliger simplement ce facteur dans les cas où il ne nous était pas possible de mesurer séparément le volume plasmatique par le bleu Geigy.

Les chiffres du volume sanguin théorique d'un adulte dont le poids idéal est calculé à partir de la formule de Lorentz

$$(P = H - 100 - \frac{H - 150}{4}), \text{ nous ont été proposés par le Doc-}$$

teur Combrisson :

— Volume globulaire = 26,5 cm³/kg pour l'homme, 24,5 cm³/kg pour la femme ;

— Volume plasmatique = 41,5 cm³/kg pour les deux sexes ;

— Volume sanguin total = 68 cm³/kg pour l'homme, 66 cm³/kg pour la femme.

Bien qu'inférieurs parfois à ceux donnés par les autres auteurs, ils expriment une réalité qui a été vérifiée sur un grand nombre de cas et d'ailleurs confirmée par les travaux de médecins belges utilisant une technique identique (5, 21, 22, 24, 50, 57).

Finalement, pour chaque malade, le volume sanguin normal se déduit du volume sanguin théorique corrigé en fonction des surfaces idéale et réelle (2). C'est en *pourcentage par rapport à ce volume normal* que nous avons, pour plus de simplicité, exprimé la plupart de nos résultats. Précisant la notion de polyglobulie vraie, nous avons admis que ce terme désignait *l'augmentation du volume total des hématies circulantes*, entraînant une élévation variable du nombre des hématies par mm³ de sang. Nous avons, à partir de là, considéré comme étant des polyglobulies tous les cas où *l'augmentation du volume globulaire dépassait les valeurs normales de 10 %*. Cette limite tient compte d'une erreur standard évaluée à + ou - 5 à 6 %. Elle tient compte également des variations physiologiques de la masse sanguine, dont nous avons pu nous assurer qu'elles sont à peine de l'ordre de 1 à 2 %.

Les polyglobulies essentielles non traitées ou en rechute.

Nos documents proviennent de 56 maladies de Vaquez (tableau I). Dans aucune de ces observations le *volume globulaire* n'a été inférieur à 110 % du volume normal, et il a atteint 300 à 420 % dans 4 cas. Ses différentes valeurs sont assez largement dispersées : 30,5 % des cas se situent entre 110 et 150 % ; 28,5 % entre 150 et 200 % ; 19,6 % entre 200 et 250 % ; et 21,5 % entre 250 et 300 %, soit à peu près autant au-dessus qu'au-dessous de 200 % (tableau II).

La répartition des *volumes plasmatiques* est beaucoup plus limitée, entre 55 % au minimum et 135 % au maximum (tableau II). Si l'on portait en abscisse les différentes valeurs des volumes plasmatiques et en ordonnée le nombre des cas correspondants, on obtiendrait à peu près une courbe en cloche dont la moyenne se trouve autour de 90 % (27 % des cas entre 85 et 95 %). Si par ailleurs 55 % des observations ont un volume plasmatique supérieur à 90 %, on notera que, pour 64 % d'entre elles, il est inférieur à 100 %. C'est-à-dire que la masse plasmatique de ces polyglobuliques était inférieure à sa valeur normale dans plus de la moitié des cas et qu'elle présentait un maximum de fréquence aux environs de 90 %.

TABLEAU II

Les valeurs sont classées par ordre de grandeur croissante, il n'y a pas de correspondance entre les colonnes.

<i>Vol. glob. %</i>	<i>Vol. plasma %</i>	<i>Vol. sang. total %</i>
112	55	89
116	60	94
118	63	104
123 × 2	68 × 4	106 × 2
124	69	107
128	72	110
130 × 3	74 × 2	111 × 2
133	78	112
137	82 × 2	115
140	83 × 2	116
141	85	117 × 2
142	87	118
145	88 × 2	119
147	89 × 2	120 × 3
152	90 × 3	121
153	91 × 2	122 × 2
164	92 × 2	123
173	93	126 × 2
179	95 × 2	127 × 4
185 × 2	96 × 2	130 × 2
187	97 × 2	133
188	100	135
190 × 2	102	136
194	103	137
195	104	140
196	107	141
200 × 2	109	142
204	110	143 × 2
208	111 × 2	146
215 × 3	114 × 2	147 × 2
225	115 × 2	155
228	120	156
232	123 × 2	160
244	129	162 × 2
245	130	163
248	134	174
256	135	178
259		183 × 2
262		195
272 × 2		205
276		216
280 × 2		
326		
345		
352		
420		

Le volume sanguin total exprime, on l'a vu, la résultante des variations respectives des volumes précédents. Sa dispersion est aussi intermédiaire, entre 90 et 215 %, avec un maximum de fréquence vers 125 et 130 % où l'on trouve 14,3 % des observations ; de part et d'autre de cette valeur moyenne, les pourcentages sont les mêmes, avec toutefois une répartition plus étalée de 130 à 285 % (tableau II). Fait non ordinaire, deux fois, les volumes totaux sont inférieurs à 100 % : ils correspondent à des masses globulaires situées toutes deux entre 120 et 150 %, tandis que les volumes plasmatiques sont nettement réduits (60 et 74 %).

Reprenant les travaux de Berlin et Lawrence (6), nous avons établi que, sur 33 malades dont les hémocrites étaient égaux ou supérieurs à 60 % avec des volumes globulaires toujours supérieurs à 140 %, la très grande majorité, c'est-à-dire 88 %, avaient des masses plasmatiques inférieures à 100 %. A l'opposé, pour des

TABLEAU III

V.P. sup. à 100 %	16	4
V.P. inf. à 100 %	17	19

V.G. inf. à 200 % V.G. sup. à 200 %

hémocrites inférieurs à 60 %, qui correspondaient à des volumes globulaires échelonnés entre 110 et 190 %, 16 fois sur 23, c'est-à-dire dans 69,5 % des cas, la masse plasmatique était supérieure ou égale à 100 % (tableau I). Tout ceci tendrait à montrer que la diminution du volume plasmatique en valeur absolue est directement liée à l'augmentation de la masse globulaire.

Pour vérifier cette impression, nous avons demandé au Docteur P. Maroteaux de comparer à l'aide d'un *test d'homogénéité* les volumes plasmatiques supérieurs et inférieurs à la normale chez les sujets ayant un volume globulaire inférieur et supérieur à 200 %. Les chiffres observés dans ces différentes catégories sont explicités par le tableau III. Bien qu'une de nos catégories comprenne seulement quatre individus, nous avons cru légitime, pour effectuer ce test, d'utiliser le X^2 :

$$X^2 = 5,704$$

Comme nous avons un degré de liberté, la probabilité de trouver par le hasard nos quatre catégories est très inférieure à 5 %. Les différences de volume plasmatique observées suivant que le volume globulaire est supérieur ou inférieur à 200 % ne sont donc pas imputables au hasard.

De ce qui précède, il résulte, et nous l'avons confirmé, qu'il n'y a pas de rapport valable entre la hauteur du niveau de l'hématocrite, le taux de l'hémoglobine et l'importance de la viscosité d'une part, et la diminution de la masse plasmatique d'autre part. La proportionnalité est un peu plus évidente si l'on considère le volume globulaire, encore que, pour des valeurs voisines, les chiffres qui lui correspondent soient très dispersés (tableau IV). On peut également mettre en évidence une relation, sujette à de grandes variations, entre l'ascension du rapport volume globulaire/volume plasmatique et l'augmentation des taux de la viscosité et de l'hématocrite (tableau V). Ces observations confirment que le seul examen capable d'apprécier précisément l'importance d'une polycythémie est la mesure de la masse globulaire de l'individu.

TABLEAU IV

Le tableau se lit de gauche à droite. Il y a correspondance entre les valeurs des différentes colonnes, les volumes globulaires étant classés par ordre de grandeur croissante.

Vol. gl. %	Vol. plasma %	Vol. sang. total %	Viscosité	Héma- tocrite	Hémo- globine %
118	100	107	3,9	49	90
123	111	115	6,4	47	90
123	117	120	4,6	44	95
137	114	122	5,3	45	110
140	102	118	7,2	53	115
150	90	112	7	56	100
164	104	127	6,2	57,5	115
173	120	141	6,6	55	115
180	89	118	9,2	61	125
185	55	106	13,6	73	140
185	92	126	13	61	125
188	135	156	6,5	51	95
190	83	122	7,9	66,5	120
194	82	126	11,6	70	160
204	129	143	11,2	64	130
208	88	135	15,2	63	125
232	91	147	13,2	69	125
244	78	140	12	69	120
248	84	157	12,6	66	130
255	105	164	11,4	70	145
272	95	163	17,2	74	130
280	88	162	12,2	70	140
326	89	183	11,2	74	

Les polyglobulies secondaires, non traitées ou en rechute.

Nous avons pu examiner 38 cas de polyglobulie secondaire (tableau VI). La plupart étaient d'origine cardio-respiratoire, et nous furent envoyés à divers stades du processus polycythémique ; il nous est en effet arrivé plus d'une fois d'assister à l'aggravation rapide, en quelques mois, de ces hyperglobulies anoxiques, en même temps que se précipitait la décompensation respiratoire ; nous avons ainsi pu être amenée à adopter, non les chiffres initiaux du volume globulaire, mais des valeurs plus fortes obtenues dans la suite de l'évolution. Signalons à ce propos que des augmentations,

même discrètes, de ce volume (égales à 105 % du volume théorique normal) se sont toujours maintenues et souvent accentuées aux examens successifs ; en sorte que nous avons éliminé de notre statistique certains cas qui entraient dans ce cadre mais que nous avons perdus de vue, préférant supposer que la probabilité d'une aggravation ultérieure risquait de fausser davantage nos résultats. Pour le reste, une minorité non négligeable de malades nous fut présentée comme réalisant d'authentiques polycythémies secondaires liées à l'existence d'une cirrhose hépatique ; nous les avons fichées ici, mais elles feront très probablement par la suite l'objet d'une étude particulière.

TABLEAU V

Il y a correspondance entre les valeurs des trois colonnes.

VG/VP	Viscosité	Hématocrite
1,04	3,9	49
1,05	4,6	44
1,12	6,4	47
1,20	5,3	48
1,37	7,2	53
1,39	6,5	51
1,44	6,6	55
1,58	6,2	57,5
1,58	11,2	64
1,67	7	56
2,01	13	61
2,02	9,2	61
2,29	7,9	66,5
2,35	15,2	63
2,36	11,6	70
2,43	11,4	70
2,55	13,2	69
2,86	17,2	74
2,95	12,6	66
3,12	12	69
3,18	12,2	70
3,36	13,6	73
3,66	11,2	74

Dans toutes les observations, les *volumes globulaires* se sont distribués entre 110 et 300 % de leur valeur théorique normale (tableau VII). Mais, compte tenu des causes d'erreurs sur lesquelles nous venons d'insister, la dispersion des valeurs est ici moins grande que dans la maladie de Vaquez, puisque le chiffre le plus élevé que nous ayons enregistré (290 %) est nettement détaché des autres qui plafonnent vers 215 %. Il s'agit d'ailleurs de l'observation un peu spéciale d'un malade dont la masse globulaire a fait un bond après qu'il eut été soumis à des saignées assez abondantes ; coïncidence ou non, nous avons préféré en faire état. Dans l'ensemble donc, les volumes globulaires n'ont pas dépassé le double de leur valeur normale, et 60,5 % d'entre eux se sont groupés entre 110 et 150 % d'augmentation avec un maximum de fréquence entre 130 et 135 %.

TABLEAU VI

*Les valeurs des différentes colonnes se correspondent.
On a classé les hématoctrites par ordre de grandeur croissante.*

<i>Hémo- globine %</i>	<i>Héma- toctrite</i>	<i>Vol. glob.</i>	<i>Vol. plasma</i>	<i>Vol. sang. total</i>
100	44	133	191	138
90	44	148	149	149
90	45,5	112	112	112
90	46,5	137	124	128
90	47	132	105	115
100	48	122	50	79
105	48	126	112	117
105	48	127	100	110
95	48	131	139	125
70	48	163	143	151
85	48	172	145	154
105	49	133	122	127
47,5	50	111	96	102
100	50	147	108	123
105	51	124	102	111
100	51	124	98	108
110	51,5	153	115	130
115	52	112	82	93
100	53	110	91	96
100	53	148	95	114
100	54	140	100	115
95	54,5	210	228	175
105	55	132	91	107
110	55	133	96	110
110	55	138	98	114
100	56	142	92	111
115	57	151	102	121
105	58	188	110	140
110	60	177	103	132
110	60	190	114	150
105	61	290	132	168
130	62	214	111	110
115	63	181	98	126
125	63	214	108	154
125	64	203	107	145
115	66	214	103	147
160	68	125	139	130
140	76	200	66	117

Les *volumes plasmatiques* tendent, ici encore, à dessiner une courbe en cloche dont la moyenne est un peu plus élevée que dans les polyglobulies primitives, entre 95 et 105 %. La masse plasmatique est supérieure à la normale théorique dans 68,5 % des cas, parmi lesquels 42 % se concentrent entre 110 et 115 %. On notera d'ailleurs que les chiffres extrêmes en plus ou en moins sont peu fréquents (tableau VII).

Le *volume sanguin total*, reflétant les résultats précédents, va de 80 à 175 %. Un maximum de fréquence assez net se place vers 110 et 120 % où l'on trouve 31,6 % des cas (tableau VII). Il est inférieur à la normale dans trois observations ; ceci s'explique comme plus haut par un volume globulaire modérément élevé et un volume plasmatique constamment réduit.

On peut, là aussi, rechercher si une relation lie les variations respectives des volumes globulaires et plasmatiques. Or : le volume globulaire étant 23 fois inférieur à 150 %, 13 fois le volume plasmatique correspondant est égal ou supérieur à 100 % (56,5 % des cas) ; le volume globulaire étant 8 fois compris entre 150 et 200 %, le volume plasmatique correspondant est 7 fois supérieur ou égal à 100 % ; le volume enfin étant 7 fois égal ou supérieur à 200 %, 6 fois le volume plasmatique est supérieur à 100 %. Quoiqu'il n'y ait pas de parallélisme entre l'élévation du volume globulaire et celle du volume plasmatique, on pourrait être tenté de conclure que, plus la masse globulaire augmente, plus souvent la masse plasmatique tend à atteindre sinon à excéder sa normale théorique ; en fait, nous possédons relativement trop peu de documents comportant une masse globulaire très augmentée (voir figure page suivante).

TABLEAU VII

Les différents volumes sont classés séparément par ordre de grandeur croissante.

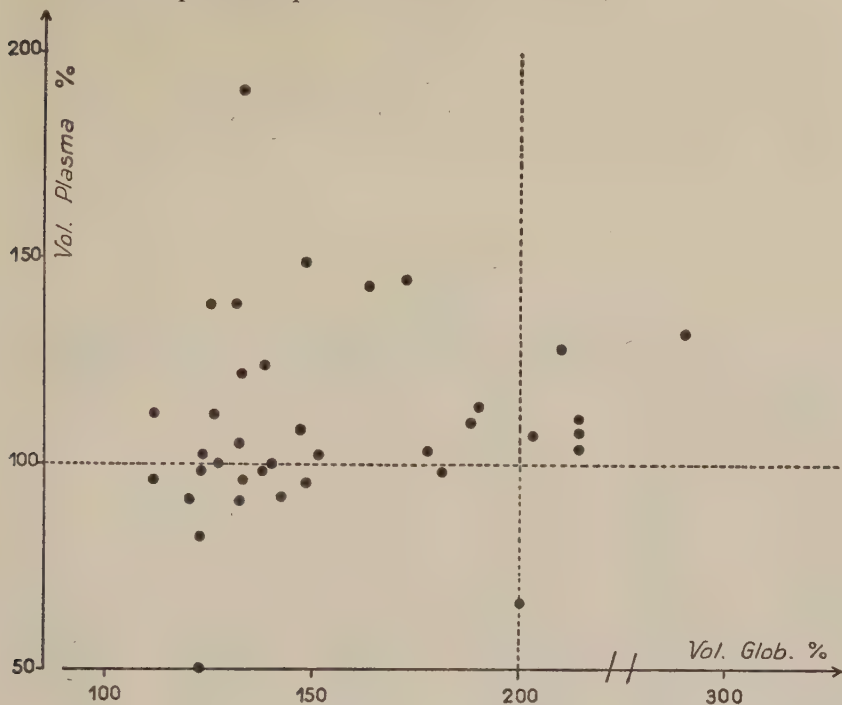
Vol. glob. %	Vol. plasma %	Vol. sang. %
110	50	79
111	66	93
112 × 2	81	96
122	91 × 2	102
124 × 2	92	107
125	95	108
126	96 × 2	110 × 3
127	98 × 3	111 × 2
131	100 × 2	112
132 × 2	102 × 2	114 × 2
133 × 3	103 × 2	115 × 2
137	105	117 × 2
138	107	121
140	108 × 2	123
142	110	125
147	111	126
148 × 2	112 × 2	127
151	114	129
153	115	130 × 2
163	122	132
172	124	138
177	132	140
181	139 × 2	145
188	143	147
190	145	149
200	149	150
203	191	151
210	228	154 × 2
214 × 3		168
290		175

TABLEAU VIII

Pour des rapports croissants VG/VP, les valeurs des hématoctrites sont très dispersées.

VG/VP	Hématocrite
0,80	44
0,90	68
0,92	54,5
0,94	49
0,99	44
1,06	45,5
1,09	49
1,1	46,5
1,12	48
1,16	48
1,16	50
1,18	48
1,21	53
1,22	51
1,26	47
1,26	51
1,27	48
1,33	51,5
1,36	50
1,38	52
1,39	55
1,40	54
1,41	55
1,45	55
1,49	57
1,54	56
1,56	53
1,67	60
1,71	58
1,72	60
1,85	63
1,90	64
1,93	62
1,98	63
2,07	66
2,2	61
2,45	48
3,3	76

Ce sont donc ces variations non parallèles et imprévisibles des compartiments globulaire et plasmatique qui empêchent, ici comme pour la maladie de Vaquez, d'établir un rapport significatif entre le taux de l'hématocrite et celui des volumes sanguins, ou entre le taux de l'hématocrite et la valeur du rapport volume globulaire/volume plasmatique (tableaux VI et VIII).



En conclusion, les polyglobulies vraies, quelle qu'en soit l'origine, se définissent par une augmentation habituelle et notable du volume globulaire total. Cette augmentation est en général forte au cours des polycythémies essentielles puisque, dans 69 % des observations, elle dépasse 150 % de la normale ; au cours des polycythémies secondaires, 39,5 % seulement des observations dépassent ce pourcentage. Les modifications du volume plasmatique sont nettes dans les polyglobulies primitives, caractérisées par une réduction d'autant plus fréquente que la masse globulaire est plus élevée ; le volume plasmatique est au contraire rarement abaissé de façon significative dans les secondaires où les valeurs proches de la normale sont les plus courantes. La mesure de la masse sanguine ne permet pas de faire la distinction entre maladie de Vaquez et polyglobulie secondaire ; les nuances que nous venons de souligner ont en effet un caractère avant tout discret et inconstant et n'apparaissent que sur un grand nombre de cas. Qu'il s'agisse de l'une ou de l'autre affection, on ne peut prévoir de rapport entre les modifications des masses globulaire et plasmatique ; ceci explique parfois l'infidélité des examens habituels : numération globulaire, hémoglobine, hématocrite ; leurs données sont en effet relativement trop fortes dans la majorité des maladies de Vaquez à cause de la réduction plasmatique, et infidèles de façon imprévisible dans les polyglobulies secondaires.

Les polyglobulies traitées par le radiophosphore 32.

Nous avons suivi sur 13 malades les modifications de la volémie sous l'influence du ^{32}P . Celui-ci a été administré par voie orale, la dose la plus fréquemment utilisée étant de 5 millicuries. La plupart de ces malades ont reçu une seule dose de phosphore ; certains, en particulier MM. Du., Lh., Bi., Ar., Al. et Ca., étaient traités pour la première fois par un produit radioactif. Outre le bilan initial, les mesures de contrôle ont été faites à peu près : 1 ou 2, puis 3, 5, 8 et 11 mois après l'ingestion. Enfin, pour plus de précision, nous avons admis que la rémission est complète biologiquement lorsque le volume globulaire est inférieur à 110 % de sa valeur théorique normale.

TABLEAU IX

Malades	Vol. glob. avant %	^{32}P	Vol. glob. après 1 dose %	^{32}P	Vol. glob. après 2 doses %
Du.	280	5 mc	100		
Lh.	152	5 mc	105		
Bu.	164	5 mc	115		
Be.	230	8 mc	117		
De.	135	5 mc	122		
Br.	187	5 mc	156		
Qu.	287	5 mc	200		
Bi.	205	5 mc	194	5 mc	108
Ar.	153	5 mc	250	6 mc	122
An.	174	6 mc	155	3 mc	129
Et.	232	5 mc	240	5 mc	136
Al.	240	5 mc	244	3 mc	148
Ca.	194	5 mc	220	5 mc	159

Le tableau IX indique pour chaque malade les doses de phosphore et les volumes globulaires en pourcentage par rapport à la normale théorique en début et en fin d'évolution. Les six premières observations témoignent de l'effet d'une ingestion unique ; or seules deux d'entre elles ont été mises en rémission complète (MM. Du. et Lh.). Dans les quatre suivantes, la masse globulaire se rapproche notablement des limites normales ; pour les deux dernières, la baisse enregistrée reste insuffisante. On a classé à part six malades qui ont reçu deux doses successives de phosphore à trois mois d'intervalle (sauf MM. Ar. et Ca. qui les ont reçues après un et deux mois d'attente) ; on peut voir que cinq d'entre eux avaient d'abord opposé une résistance complète à l'action du médicament. Mais il faut dès à présent souligner que, contrastant avec la stabilité érythrocytaire, les chiffres des leucocytes et des plaquettes ont accusé une chute précoce et importante. Quoi qu'il en soit, le doublement des doses est venu à bout de cette résistance. Nous entendons par là que la masse globulaire a marqué partout une nette régression, pour ne redevenir vraiment normale que dans un cas sur six (M. Bi.).

Les modifications du volume globulaire ont débuté dans la plupart des cas dès le courant du deuxième mois, au plus tard à la fin du premier trimestre. Le niveau minimum a été atteint entre le quatrième et le sixième mois, époque après laquelle nous n'avons plus enregistré de réduction globulaire.

Le ^{32}P , en réduisant la polycythémie, entraîne aussi des modifications de la *masse plasmatique*. Il se trouve que, dans trois de nos observations, le volume plasmatique primitivement supérieur à 100 % a baissé ; il a eu tendance au contraire à augmenter dans sept observations où il était primitivement inférieur à 100 % ; mais il a continué à diminuer dans un cas où il était déjà inférieur à la normale et a encore augmenté dans un cas où il dépassait dès l'abord 100 % (tableau X). Tout se passe effectivement comme s'il existait une grossière tendance au rajustement des valeurs dans le sens de la normalisation.

TABLEAU X

Malades	Vol. plasma avant %		Vol. plasma après 1 dose %		Vol. plasma après 2 doses %
De.	102	^{32}P	112		
Br.	135	^{32}P	133		
An.	120	^{32}P	112	^{32}P	127
Bu.	104	^{32}P	96		
Be.	60	^{32}P	102		
Ar.	73	^{32}P	102	^{32}P	106
Du.	74	^{32}P	109		
Bi.	75	^{32}P	70	^{32}P	81
Al.	78	^{32}P	98	^{32}P	100
Ca.	91	^{32}P	93	^{32}P	107
Qu.	92	^{32}P	100		
Lh.	97	^{32}P	102		
Et.	91	^{32}P	86	^{32}P	58

On sait depuis longtemps que les *plaquettes et les leucocytes* réagissent plus rapidement que les hématies à l'action du ^{32}P en raison de leur courte survie périphérique (1, 11, 18, 20, 56). Nous avons pu confirmer la réalité de ce phénomène : manifeste dès la fin du premier mois, volontiers plus tôt en ce qui concerne les plaquettes. La dépression atteint assez vite son niveau minimum, il est rare qu'elle se poursuive après trois mois. Elle est importante, parfois impressionnante, ainsi que l'indiquent les tableaux XI et XII : des chutes de 200.000 plaquettes et de 10 à 20.000 globules blancs par mm^3 sont courantes ; on a même l'impression que la dénivellation risque d'être d'autant plus grande que le nombre de départ était plus élevé. A partir du troisième mois, ou avant, le niveau se stabilise ou ébauche sa réascension ; et ses fluctuations suivent désormais assez fidèlement celles du volume globulaire. Cependant si, à l'époque de la rechute, la prolifération thrombocytaire est le plus souvent aussi importante sinon plus qu'avant tout traitement, il n'en est pas de même pour les leucocytes ; comme l'a en effet remarqué Lawrence (36, 37), ils ont tendance, après la première dose de ^{32}P , à plafonner à des chiffres plus bas et

influencés à un degré moindre par les traitements ultérieurs, en l'absence évidemment de complications. Rappelons que plaquettes et globules blancs réagissent aussi bien chez les malades d'abord résistants au radiophosphore : ceci est visible sur nos tableaux qui font état de chiffres tous relevés après une dose unique. Il semble donc que la sensibilité de ces éléments aux radiations *bêta* est plus grande que celle des hématies, mais que leurs modifications, à peu près constantes, ne permettent pas de préjuger à coup sûr de la bonne évolution de la maladie polyglobulique elle-même.

On admet généralement que les rémissions dues au phosphore radioactif durent 6 mois à 1 an, voire 2 et même 3 ans (1, 18, 20, 56). Ces résultats ne peuvent être mis en doute et, cependant, nous n'avons pas toujours trouvé facile d'apprécier la *durée réelle des*

TABLEAU XI

Modifications du nombre des plaquettes par mm³ de sang sous l'influence du ³²P.

<i>Malades</i>	<i>PL/mm³ avant</i>		<i>PL/mm³ après</i>
Ca.	80.000	³² P	500.000
Br.	750.000	³² P	650.000
Du.	700.000	³² P	390.000
An.	550.000	³² P	330.000
Be.	500.000	³² P	110.000
Bi.	500.000	³² P	300.000
Qu.	500.000	³² P	210.000
Et.	470.000	³² P	390.000
Cr.	425.000	³² P	260.000
Al.	370.000	³² P	200.000
Ar.	310.000	³² P	180.000
Ze.	290.000	³² P	220.000
Bu.	250.000	³² P	130.000

TABLEAU XII

Modifications du nombre des globules blancs par mm³ de sang sous l'influence du ³²P.

<i>Malades</i>	<i>GB/mm³ avant</i>		<i>GB/mm³ après</i>
Br.	25.800	³² P	9.700
Be.	24.950	³² P	4.600
Ca.	23.200	³² P	17.000
Et.	19.900	³² P	11.500
Qu.	18.800	³² P	6.600
Bi.	14.000	³² P	8.400
Ze.	13.200	³² P	7.600
Ar.	12.400	³² P	5.000
An.	12.200	³² P	6.800
De.	10.400	³² P	6.800
Cr.	9.900	³² P	8.400
Al.	5.900	³² P	5.500
Bu.	4.100	³² P	3.900

TABLEAU

<i>Malades</i>		<i>Avant</i>	<i>Saignées cm³</i>	<i>Après</i>	<i>1° S</i>	<i>2° S</i>	<i>3° S</i>
Zi.	V.G.	122 %	800	100 %	120 %		126 %
	V.P.	111 %		120 %	120 %		102 %
	GR/mm ³ ..	$6,6 \times 10^6$					
	Hémat.	47		40	41		46
	Visc.	6,4					
Ra.	V.G.	124 %	900	85 %			
	V.P.	117 %		134 %			
	GR/mm ³ ..	$4,95 \times 10^6$		$3,7 \times 10^6$			
	Hémat.	44		31			
	Visc.	4,6		4,2			
De.	V.G.	140 %	1.800	95 %		122 %	
	V.P.	103 %		107 %		115 %	
	GR/mm ³ ..	$5,95 \times 10^6$		$4,2 \times 10^6$		$4,7 \times 10^6$	
	Hémat.	53		41		46	
	Visc.	7,2		4,8		6	
Du.	V.G.	200 %	3.500	93 %	118 %		
	V.P.	91 %		118 %	124 %		
	GR/mm ³ ..	$6,15 \times 10^6$		$3,8 \times 10^6$	$4,6 \times 10^6$		
	Hémat.	59		38	42		
	Visc.	9,8			5,2		
Mo.	V.G.	258 %	3.600	100 %	96 %		96 %
	V.P.	84 %		104 %	111 %		98 %
	GR/mm ³ ..	$8,07 \times 10^6$		$4,3 \times 10^6$	$3,8 \times 10^6$		$4,33 \times 10^6$
	Hémat.	66,5		39	35,5		37
	Visc.	12,6		3,7	3,5		3,9
Bu.	V.G.	144 %	1.800	94 %	85 %		77 %
	V.P.	91 %		107 %	105 %		91 %
	GR/mm ³ ..	$6,35 \times 10^6$		$4,55 \times 10^6$	$4,5 \times 10^6$		$5,05 \times 10^6$
	Hémat.	52		37	36		36
	Visc.	6		3,7	3,9		4
Bo.	V.G.	150 %	2.200	117 %	117 %		105 %
	V.P.	108 %		138 %	123 %		111 %
	GR/mm ³ ..	$6,3 \times 10^6$		$4,5 \times 10^6$	$4,9 \times 10^6$		$4,9 \times 10^6$
	Hémat.	50		37	39		40
	Visc.	5,5		3,9	4,7		4,2
Am.	V.G.	245 %	4.000	74 %			93 %
	V.P.	85 %		98 %			104 %
	GR/mm ³ ..	$9,5 \times 10^6$		$4,1 \times 10^6$			$4,05 \times 10^6$
	Hémat.	69		32			36
	Visc.	12		3,5			5

4° S	5° S	6° S	8° S	10° S	14° S	18° S	22° S
	112 % 102 % $6,21 \times 10^6$ 45 5,1						
126 % 111 % $4,57 \times 10^6$ 46							
135 % 102 % $5,33 \times 10^6$ 52							
122 % 118 % 45							
	123 % 130 % $5,09 \times 10^6$ 42		138 % 102 % $5,2 \times 10^6$ 43 5,6			180 % 95 % $6,59 \times 10^6$ 55,5	
	85 % 98 % $4,8 \times 10^6$ 37 4,5		118 % 120 % $4,85 \times 10^6$ 40		120 % 102 % 45	126 % 95 % 48	132 % 100 % 48
		111 % 116 % $4,9 \times 10^6$ 40			122 % 120 % $4,8 \times 10^6$ 42	125 % 126 % 43	

rémissions obtenues par le seul ^{32}P . Si l'on considère en effet que la phase de régression, suivie grâce aux mesures de la volémie, se prolonge sur trois à cinq mois, et que la majorité de nos rechutes sont intervenues entre le sixième et le huitième mois, il reste un laps de temps court (un à trois mois) pendant lequel le malade est stabilisé à son taux le plus bas. En fait, nous avons vu un cas où l'amélioration réelle, c'est-à-dire la période étaie, a duré six mois, et deux cas au moins où elle n'a pas dépassé quatre semaines. De ces deux extrêmes, le second fut à notre expérience le moins rare. Enfin, sur treize malades, nous avons eu à déplorer deux accidents graves : une transformation leucoblastique chez M. Br. qui avait reçu 16,5 mc de ^{32}P au cours des deux années précédentes, et une aplasie médullaire chez M. Ar., porteur d'une polycythémie récemment découverte et traitée par 11 mc de ^{32}P en l'espace de deux mois (6 et 5 mc).

Essais de traitement de la maladie de Vaquez par des saignées isolées.

La conduite a été la même pour les huit malades que nous avons suivis. On a précisé au départ : l'état clinique (rate, érythrose, état vasculaire, troubles subjectifs, etc.), les volumes sanguins, l'hématocrite, l'hémoglobine, la densité plasmatique totale (par la méthode au sulfate de cuivre), la viscosité du sang total (au viscosimètre de Hess), et le nombre des éléments figurés par mm³ de sang. Les soustractions veineuses ont été faites sur le malade allongé à raison de 400 cm³ par jour en moyenne, sans réinjection de liquide de remplacement. Après chaque saignée nous avons mesuré les taux de l'hématocrite, de l'hémoglobine, et de temps en temps la densité du plasma. Nous nous sommes basée chaque fois sur les données des hématocrites montés avec le sang prélevé pour déterminer la quantité totale de sang qu'il était nécessaire de soustraire afin de ramener le volume globulaire à l'intérieur des limites désirées. 24 heures après la dernière saignée, un bilan complet a été refait ; les suivants se sont échelonnés à des intervalles variables suivant les malades.

Ce traitement a été parfaitement toléré par sept malades : pas de malaises, pression artérielle et pouls pratiquement inchangés. Un d'entre eux a présenté des tendances lipothymiques nettes, avec chute tensionnelle et tachycardie : il s'agissait d'une femme non hypertendue mais très émotive. Sur les caractères cliniques de la maladie, l'effet des prélèvements a été inégal : atténuant beaucoup ou faisant disparaître les troubles fonctionnels et en particulier les céphalées, effaçant l'érythrose à vue d'œil ; la splénomégalie, par contre, est restée apparemment stationnaire du début à la fin de l'épreuve dans les cinq cas où elle était évidente à la palpation.

Nous avons indiqué dans le tableau XII les valeurs initiales, l'importance des saignées en cm³, et les valeurs terminales du *volume globulaire*. Dans toutes les observations sauf une, celui-ci a été ramené à la normale, souvent un peu au-dessous. Parallèlement, le *volume plasmatique*, loin d'avoir diminué, a augmenté chaque fois de façon nette et, en gros, d'autant plus importante que l'hémorragie avait été plus abondante sans qu'il y ait de proportionnalité entre les deux facteurs (tableau XIII). Cela concorde avec nos mesures de *densités plasmatiques* qui sont restées pratiquement stables pendant toute la durée des prélèvements, et avec les études qui ont décelé l'existence d'un mécanisme de régénération plasmatique rapide par mobilisation de protéines préformées extra-vasculaires (16, 23, 43, 59) ; or on n'a pas décrit d'états de carence

TABLEAU XIV

Malades	V. sang. total initial %	Saignées	V. sang. total final %	1° S %	2° S	3° S	4° S	5° S	6° S	8° S	10° S
Zi.	115	800	112	120		111		102			123
Ra.	120	900	116				116				
De.	118	1.800	102		118		114				
Du.	132	3.500	108	122			119				
Mo.	148	3.600	104	107		99		129		118	
Bu.	111	1.800	102	98		85		93		107	
Bo.	124	2.200	130	120		108			114		132
Am. ...	140	4.000	89			100					

TABLEAU XV

Effets des saignées sur le nombre des réticulocytes.

Malades	Avant	Saignées cm ³	Après	1° S	2° S	3° S	4° S	5° S	6° S	8° S	10° S
De.	35.700 (0,6 %)	1.800	134.000 (3,2 %)		180.000 (3,8 %)		110.000 (2,05 %)				
Ra.	39.600 (0,8 %)	900	37.000 (1 %)				118.820 (2,6 %)				
Bo.	75.600 (1,2 %)	2.200	112.000 (2,5 %)	98.000 (2 %)		49.000 (1 %)			49.000 (1 %)		67.200 (1,4 %)
Mo.	145.000 (1,8 %)	3.600	250.000 (5,8 %)		130.000 (3 %)	147.000 (3,3 %)		204.000 (4 %)		88.400 (1,7 %)	
Bu.	165.000 (2,6 %)	1.800	95.500 (2,1 %)	216.000 (4,4 %)		50.000 (1 %)		160.000 (3,4 %)			106.700 (2,2 %)
Am. ...	170.000 (1,8 %)	4.000	145.000 (4,2 %)	185.000 (4,5 %)		100.000 (2,5 %)					

protidique au cours des polyglybulies pures. Entraîné par la chute de la masse globulaire, le *volume sanguin total* baisse ; l'amplitude de variation est plus forte dans les formes originellement graves, car la spoliation globulaire y dépasse la surproduction en plasma. Il s'élève une fois, où le volume globulaire n'est pas revenu à son niveau normal de 100 %, et il est difficile, sur une observation, d'en proposer l'explication (tableau XIV). La viscosité du sang total diminue de façon importante après les saignées, pour remonter lorsque la masse globulaire remonte (tableau XIII). Cette augmentation reste toutefois modérée du fait de la stabilisation fréquente du volume plasmatique à un niveau relativement élevé.

Certes, les prélèvements n'améliorent que passagèrement l'état des malades, mais la vitesse à laquelle se fait la *restauration de la masse globulaire* est tout à fait variable. Dans le cas particulier, il est grossièrement possible d'isoler deux types évolutifs. En effet, quatre observations sur huit (les quatre premières dans le tableau XIII) objectivent une reproduction massive et immédiate de la masse globulaire, équivalente peut-on dire à une production quotidienne moyenne de 40 à 50 cm³ pour les sept ou quinze jours suivant l'intervention (pour autant que l'on puisse se permettre de telles extrapolations) ; les contrôles plus précoces de MM. Zi. et Du. font même supposer que cette crise ne dépasse pas les dix premiers jours. Par contre, à partir de la deuxième semaine, le rythme se ralentit : soit qu'il ait suffi à ramener très vite le niveau globulaire à son niveau initial comme c'est le cas pour les trois premiers documents ; soit qu'il paraisse véritablement avoir été freiné dans le cas de Mine Du., porteuse d'une polycythémie importante et qui reste au bout d'un mois à mi-chemin de son ascension. On notera que si les saignées n'ont pas permis d'obtenir une *rémission stable*, si courte soit-elle, elles n'ont pas non plus provoqué une aggravation secondaire de la maladie. Les trois observations suivantes sont beaucoup plus satisfaisantes : celles de MM. Bu. et Mo. sont stationnaires pendant respectivement un et deux mois, la remontée s'amorce ensuite, assez lente, puisque la rechute ne devient franche qu'au bout des deuxième et cinquième mois ; dans le cas de M. Bo. et bien que l'on n'ait pas exactement normalisé la masse globulaire au départ, l'amélioration a été aussi remarquable, durant plus de quatre mois. La huitième observation est malheureusement incomplète, la malade ayant été perdue de vue au bout de trois semaines ; néanmoins, il semble qu'elle doive faire partie des succès si l'on réalise qu'elle avait récupéré 20 % de son volume globulaire en deux semaines.

Sur le plan clinique, nous avons été dans l'ensemble frappée de noter que le soulagement subjectif et l'atténuation de l'érythrose persistaient relativement longtemps. Plus exactement, la sensation de bien-être ressentie par le malade paraît davantage liée au degré de la dilution plasmatique qu'à celui de l'augmentation globulaire absolue. Or l'hypertrophie du secteur plasmatique secondaire à l'hémorragie est, ainsi qu'on peut le voir (tableau XIII), un phénomène assez durable ; elle se maintient plusieurs semaines, quoique à un taux légèrement inférieur à celui du départ. Il résulte de ceci que la viscosité du sang total est relativement plus modérée qu'elle ne devrait, surtout si l'on considère que l'hémoconcentration est un caractère fréquemment retrouvé au cours des polycythémies essentielles, donc que les ennuis sinon les accidents auxquels elle expose le malade sont diminués d'autant. Il en résulte aussi que l'on s'expose à ignorer l'existence d'une polyglobulie dont la masse

TABLEAU XVI

Effets des saignées sur le nombre des plaquettes par mm³ de sang.

Malades	Avant	Saignées cm ³	Après	1° S	2° S	3° S	4° S	6° S	8° S	10° S
Zi.	360.000	800	300.000							350.000
Ra.	390.000	900	310.000							
De.	325.000	1.800	250.000							
Du.	410.000	3.500		70.000						
Cr.	340.000	3.000	190.000							
Bi.	450.000	2.000	500.000							
Mo.	390.000	3.600	530.000						400.000	
Am.	1.000.000	4.000	1.000.000		325.000	1.000.000		120.000	210.000	
Bo.	200.000	2.200	260.000			200.000	240.000		270.000	
Bu.	130.000	1.800	230.000							

TABLEAU XVII

Effets des saignées sur le nombre des leucocytes par mm³ de sang.

Malades	Début	Saignées cm ³	Fin	1° S	2° S	3° S	4° S	5° S	6° S	8° S	10° S
Zi.	6.600	800	7.700			8.400					
Ra.	4.200	900	5.800								
De.	10.600	1.800	9.600		7.500		7.600 10.400				
Du.	9.300	3.500	10.800	11.600							
Bu.	4.200	1.800	5.100	4.200				3.600			
Bo.	4.000	2.200	3.600						4.000	4.200	
Mo.	18.000	3.600	6.650	16.000							
Am.	33.000	4.000	13.100	32.500				12.200		14.400	
Cr.	16.200	3.000	9.900								3.000

globulaire est supérieure à 125 % de sa valeur normale ; à se reposer sur l'impression d'une rémission persistante alors que le secteur globulaire a subi un accroissement déjà important (tableau XIII).

On a reproché à la méthode des saignées d'aller contre son propre but en provoquant une excitation de l'érythropoïèse. Le comportement de la masse globulaire tel que nous venons de l'observer confirme déjà dans une certaine mesure cette présomption. Dans le même ordre d'idées, nous avons calculé à intervalles réguliers, et autant que possible aux dates où ont été mesurés les volumes sanguins, le nombre absolu des *réticulocytes* en fonction de la numération érythrocytaire (tableau XV). Il apparaît ainsi que, sur six malades étudiés, cinq ont présenté une poussée réticulocytaire nette, c'est-à-dire supérieure à 50.000 cellules ; un est resté stationnaire à peu de choses près, ceci bien que sa masse globulaire ait fait un bond notable dans le même temps (tableaux XII et XV). Dans tous les cas, cette crise réticulocytaire a été précoce, se manifestant dès le courant de la première quinzaine qui suivit les prélèvements. Elle s'est prolongée au moins un mois chez les deux premiers malades, ceux qui ont dans le même temps recouvré sans toutefois la dépasser leur masse globulaire initiale. Elle n'a duré que deux semaines chez ceux pour lesquels on a obtenu une rémission franche. En somme, si l'on peut dire que la pratique des saignées telle que nous l'avons envisagée provoque en règle générale une crise réticulocytaire, il est difficile d'en comprendre la juste signification : sans parler de son mécanisme intime, un simple parallèle entre les tableaux XII et XV montre en effet qu'il existe un décalage sinon une véritable discordance entre les moments des réactions réticulocytaire et globulaire. La crise réticulocytaire ayant été très courte et précoce dans deux cas au moins (à peine une semaine), nos propres contrôles apparaissent en conséquence trop rares, et il est sans doute préférable pour l'instant de ne pas tenter d'interpréter exagérément ces faits.

La numération des *plaquettes*, faite sur les mêmes bases que celle des réticulocytes, est peu significative. En pratique, on peut admettre sur dix malades qu'elles ont été peu ou pas et dans tous les cas diversement influencées par l'hémorragie en cause (tableau XVI). Les *leucocytes* de leur côté n'ont guère varié pendant l'épreuve, si ce n'est dans trois cas. La spoliation, supérieure à 3 litres, a en effet entraîné une chute importante de ces éléments ; mais, deux fois au moins elle était réparée une semaine après (tableau XVII). (Précisons que nous avons fait entrer dans ces séries quelques observations de malades qui ont été saignés et dont les volumes sanguins ont été faits dans de mauvaises conditions.)

Il ne nous a pas été possible d'obtenir régulièrement des dosages de fer sérique en parallèle avec le reste de nos examens ; aussi n'avons-nous pu que calculer d'après les chiffres de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire les *valeurs globulaires* avant et après les saignées pour chaque malade ; nous avons inclus dans notre statistique deux observations dont les saignées ont été faites sans contrôle de la volémie (tableau XVIII). L'hypochromie caractéristique de l'affection ne s'est réellement accentuée que dans trois cas (sur dix) ; au surplus, on ne voit pas à priori de corrélation entre le degré de cette hypochromie et la qualité de la rémission obtenue. Ceux de nos malades enfin qui ont été saignés le plus abondamment ont conservé à travers les modifications du volume globulaire une valeur globulaire pour le moins stable.

TABEAU XVIII
Effets des saignées sur les valeurs globulaires.

<i>Malades</i>	<i>Avant</i>	<i>Saignées cm³</i>	<i>Après</i>	<i>1° S</i>	<i>2° S</i>	<i>3° S</i>	<i>4° S</i>	<i>5° S</i>	<i>6° S</i>	<i>8° S</i>	<i>10° S</i>
Zi.	0,72	800	0,58			0,68					0,63
Ra.	0,96	900	1		1		1				
De.	0,97	1.800	1				0,98				
Du.	0,93	3.500	1,12	0,92			0,87				
Bu.	0,83	1.800	0,88	0,61		0,59		0,73		0,83	
Bo.	0,79	2.200	0,70	0,87		0,76			0,77	0,86	0,78
Mo.	0,80	3.600	0,81	0,79	0,75	0,90		0,79			
Am.	0,63	4.000	0,80	0,61		0,68					
Cr.	0,88	3.000	0,95		0,87		1				
Ze.	0,86	800			1,06						

On est tenté de conclure sur ces quelques documents que la déplétion globulaire entraînée par les saignées provoque, dans certains cas, une intense et rapide réaction érythropoïétique ; dans d'autres, les ponctions veineuses sont capables de juguler la rechute, strictement pendant un à deux mois, relativement pendant quatre à six mois. Surtout, lorsque est passée la période critique des huit à dix premiers jours, le rythme de libération érythrocytaire affecte par comparaison une allure presque modérée. Nous ne connaissons pas la raison de ces inégalités et de ces variations ; peut-être peut-on retenir cependant que nos trois meilleurs résultats concernent de vieux polyglobuliques qui avaient autrefois reçu au moins une dose de ^{32}P , mais n'avaient à notre connaissance jamais été saignés ; des cinq autres malades, trois (les trois premiers sur le tableau) n'avaient jamais été traités par aucun moyen, mais on se rappelle aussi que le taux de leur polyglobulie était précisément modéré.

Malades soumis à des saignées suivies d'ingestion de ^{32}P .

L'idée d'associer aux saignées les effets du ^{32}P n'est pas neuve et découle logiquement de ce que ces deux méthodes constituent pour l'instant l'essentiel de l'arsenal thérapeutique efficace sur la maladie de Vaquez. On sait d'autre part que les cellules en mitose sont plus sensibles que les autres aux radiations. Il est donc possible que l'excitation de l'érythropoïèse provoquée par les saignées réalise des conditions particulièrement favorables à l'action du ^{32}P . Aussi avons-nous appliqué, en essai, la double épreuve à six cas de polyglobulie (tableau XIX).

Les saignées furent faites au rythme et dans les conditions indiqués plus haut pour quatre d'entre eux. Les deux autres furent soumis à des prélèvements particulièrement importants puisqu'on leur a enlevé jusqu'à 2 litres de sang dans les 24 heures (n° 1 et 2 du tableau XIX) ; ces spoliations massives ont été mal supportées dans l'un des deux cas, le malade ayant fait en fin d'intervention un court collapsus avec pâleur, sueurs, refroidissement des extrémités, chute tensionnelle inquiétante et tachycardie supérieure à 120 battements par minute.

Les réactions immédiates de l'organisme à l'hémorragie furent telles qu'on les prévoyait : retour du volume globulaire à la normale ou à proximité grâce au contrôle des saignées par les hématocrites, et hypertrophie du secteur plasmatisque ; une seule fois, on se contenta de prélèvements modérés et le niveau globulaire fut à peine abaissé. Cliniquement, il y eut semblablement une amélioration très sensible des troubles subjectifs et de l'érythrose.

Le ^{32}P fut administré par voie orale dans la quinzaine qui suivit l'arrêt des saignées, à raison de 5 millicuries par malade, sauf le n° 3 qui en reçut 8 millicuries (3 et 5 à un mois d'intervalle). Après l'ingestion du phosphore, l'amélioration clinique s'est maintenue ; elle s'est surtout complétée d'une diminution sensible du volume de la rate au cours des mois suivants chez les malades 1 et 2, plus discrète pour le troisième (seul le malade 4 ne présentait pas de splénomégalie palpable).

En ce qui concerne les volumes sanguins, disons d'emblée que deux malades sur six ont été des échecs à peu près complets : l'ingestion secondaire du phosphore n'a eu aucune tendance à freiner la rechute. Les quatre autres au contraire sont restés en rémission biologique pendant six mois au moins et peut-être plus

TABLI

<i>Ma- lades</i>		<i>Début</i>	<i>Sai- gnées cm³</i>	<i>Fin</i>		<i>1 mois</i>	<i>2 mois</i>	
1	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	290 % 115 % 71	3.800	120 % 135 % 4,4 × 10 ⁶ 42	3 ² P	» 4,1 × 10 ⁶ 55	» 5,1 × 10 ⁶ 44	4,
2	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	325 % 89 % 8,6 × 10 ⁶ 74	6.000	116 % 118 % 41	3 ² P			
3	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	208 % 88 % 7,0 × 10 ⁶ 62	3.000	98 % 111 % 37	3 ² P	87 % 92 % 4,25 × 10 ⁶ 39,5	84 % 68 % 4,4 × 10 ⁶ 46	4
4	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	» » 9,1 × 10 ⁶ 80	800	205 % 66 % 71	3 ² P		138 % 78 % 6,0 × 10 ⁶ 53	5
5	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	270 % 95 % 7,4 × 10 ⁶ 74	2.000	200 % 8,6 × 10 ⁶ 66	3 ² P	205 % 76 % 7,4 × 10 ⁶ 66		8
6	V.G. V.P. GR/mm ³ .. Hémat.	200 % 91 % 6,15 × 10 ⁶ 59	3.500	93 % 118 % 3,8 × 10 ⁶ 38	3 ² P		140 % 104 % 6,7 × 10 ⁶ 51	6

EAU XIX

1 mois	4 mois	6 mois	8 mois	9 mois	12 mois	18 mois
85 % 15 % 25×10^6 37			138 % 78 % $6,0 \times 10^6$ 57			
	» $5,35 \times 10^6$ 47			150 % 108 % $6,3 \times 10^6$ 50		
110 % 106 % $4,6 \times 10^6$ 46		115 % 100 % $5,5 \times 10^6$ 48				
$5,3 \times 10^6$					135 % 101 % $5,5 \times 10^6$ 54	260 % 103 % $7,7 \times 10^6$ 68
195 % 71 % $3,4 \times 10^6$ 66						
170 % 118 % $3,4 \times 10^6$ 54	155 % 109 % $6,68 \times 10^6$ 54					

pour l'un d'eux que nous avons ensuite perdu de vue (n° 3) ; une fois, les ponctions veineuses, puis le ^{32}P , ne réussirent pas à normaliser tout à fait la masse globulaire, mais l'amélioration se prolongea un an, stable. Si donc l'on excepte deux échecs qui témoignent d'une résistance au ^{32}P pour les doses employées, il semble que les résultats obtenus soient plutôt satisfaisants. Si les temps au bout desquels se sont amorcées les rechutes ne frappent pas par une exceptionnelle longueur, dans quatre cas sur six les rémissions ont été d'une particulière qualité : par la rapidité de leur obtention, telle que le malade est resté en rémission biologique complète pendant une période réelle de six mois avec une dose modérée de ^{32}P ; par la précision avec laquelle on a pu prévoir et fixer le niveau de la chute globulaire. A ce propos, quelle qu'ait été l'importance de la spoliation globulaire périphérique après les prélèvements, l'ingestion du phosphore, actif à l'échelon médullaire, n'a jamais dépassé son but. Il est vrai que cinq des malades de cette série avaient déjà été traités par le ^{32}P , et donc que l'inverse n'eût pas été une preuve du contraire.

III. — DONNEES FOURNIES PAR LA LITTERATURE

La mesure des volumes sanguins, d'abord par les colorants, puis grâce au marquage des hématies par les isotopes radioactifs du phosphore et du chrome, a précisé depuis déjà plusieurs années qu'il existe au cours des polyglobulies une augmentation absolue du volume globulaire total.

Dans les *polyglobulies vraies*, cette surcharge érythrocytaire s'accompagne de perturbations du secteur plasmatique. C'est ainsi que Hartmann, Loverdo et Fauvert (29), rapportant 36 observations de maladie de Vaquez, constatent une augmentation variable du volume globulaire, atteignant le plus souvent le triple de sa valeur normale ; le volume plasmatique est fréquemment mais non toujours réduit ; l'augmentation du volume sanguin total, constante, résulte des variations inverses des volumes précédents. Berlin et Lawrence (6, 7), dans des travaux résumés ensuite par Lawrence (36), distinguent deux catégories de malades suivant que le niveau de l'hématocrite se situe au-dessus ou au-dessous de 55 % ; dans la première, l'augmentation du volume globulaire est importante (38,8 à 39,9 cm³/kg) et va de pair avec une baisse du volume plasmatique (30 cas sur 32) ; dans la seconde, les modifications du volume globulaire sont plus discrètes, tandis que le volume plasmatique tend à rejoindre la normale ou à la dépasser. Des constatations identiques avaient été faites dès 1938 par Haden (26) qui, mesurant le volume plasmatique de 20 malades atteints de polyglobulies vraies par le rouge Congo selon la méthode de Rowntree (52) et en déduisant les volumes sanguins total et globulaire grâce à l'hématocrite, mettait en évidence une augmentation constante, quoique variable, du volume globulaire, sans modification notable du volume plasmatique, ces deux facteurs entraînant une augmentation du volume sanguin total dans des proportions moindres que celle du volume globulaire. Depuis lors, Moffit (42), Wilson (61), Wahlund (58), et Lichtman (39), sont arrivés aux mêmes conclusions. Abbat (1) note également une augmentation du volume globulaire de 43 % chez cinq malades ayant des hématocrites entre 45 et 58 %, de 84 % chez trois malades ayant des hématocrites de 77 à 82 %.

Des tentatives ont été faites pour aller plus loin que le diagnostic positif de polyglobulie ; elles avaient pour but de différencier à l'aide des volumes sanguins la maladie de Vaquez des *polyglobulies secondaires*. Elles se sont révélées vaines : dans les deux cas existe une augmentation plus ou moins importante du volume globulaire sans modification caractéristique du volume plasmatique. Hallock et Prader (27, 48), observant des cardiopathies congénitales, rapportent, pour des hématocrites de 68 % en moyenne, une importante élévation du volume globulaire et une diminution certaine du volume plasmatique ; les mêmes conclusions ressortent des travaux de Lawrence (36) et de Berlin (6), sur les cardiopathies acquises ou congénitales et les pneumopathies chroniques.

La plupart des auteurs précédents ont mentionné, on l'a vu (1, 39, 43, 47, 61), *l'absence fréquente de concordance entre les données de la numération et de l'hématocrite d'une part, et le taux réel des volumes sanguins d'autre part*, au cours des polyglobulies. Ceci est évidemment la conséquence des variations non parallèles créées par la maladie dans les compartiments globulaire et plasmatique de l'individu. Encore faut-il distinguer deux éventualités : quand l'augmentation du volume globulaire est importante, elle entraîne une élévation des chiffres de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'hémoglobine, telle que l'on ne peut douter de l'existence de la polyglobulie ; quand cette augmentation est modérée, ses répercussions périphériques sont plus discrètes, et il devient difficile, devant un nombre de globules rouges entre 5 et 6 millions, devant un hématocrite aux environs de 50 %, d'éliminer à coup sûr une simple hémococoncentration. Dans le premier cas, la réduction plasmatique, d'autant plus nette que la polyglobulie est plus forte, tend seulement à exagérer l'importance de l'augmentation globulaire. Dans le deuxième cas, la connaissance de la masse globulaire réelle du malade devient capitale ; elle permet de distinguer les fausses polyglobulies, avec volume globulaire normal et réduction plasmatique, des polyglobulies vraies mais modérées, au cours desquelles l'augmentation globulaire s'accompagne d'un volume plasmatique normal ou même augmenté.

Barcroft et ses collaborateurs (4), puis Hurtado (35), Lawrence (36, 37), et Merino (41), se sont intéressés à l'aspect particulier des *polyglobulies d'altitude*. Des études faites sur des volontaires ont montré l'apparition très rapide, en moins de 24 heures, d'une polyglobulie périphérique chez des sujets transplantés du niveau de la mer à haute altitude (4.572 mètres) ; il s'agit d'une polyglobulie apparente, liée au « stress », avec réduction plasmatique rapide et peut-être chasse splénique, sans augmentation réelle du volume globulaire. C'est seulement si le séjour en montagne se prolonge que s'installe une polyglobulie vraie, secondaire, avec suractivation des organes hématopoïétiques due à l'anoxie.



Le traitement de la maladie de Vaquez est passé par plusieurs étapes. On s'accorde actuellement à reconnaître la supériorité du radio-phosphore 32 sur les autres méthodes, associé ou non aux saignées. Les effets favorables de ces thérapeutiques ont pu être suivis de très près grâce à des mesures périodiques de la masse sanguine, d'autant plus que les modifications des différents volumes ne sont pas forcément parallèles. Haden (26), le premier, avait insisté sur l'intérêt d'un tel examen pour suivre l'évolution réelle de la maladie. L'utilisation isolée du ^{32}P a été préconisée par Abbat et ses collaborateurs (1) qui publièrent en 1954 une statistique portant sur 27 malades ayant reçu 5 à 8 millicuries de ^{32}P par voie veineuse ; 22 d'entre eux, soit 81 %, furent mis en rémission complète biologique pendant six mois ou plus, dont 18 après une dose unique ; les variations de la masse sanguine atteignirent leur maximum peu avant le troisième mois, surtout à la suite d'une dose unique ; les modifications du volume plasmatique furent variables : tendant à atteindre, voire à dépasser, la normale s'il était primitivement bas, à la rejoindre par réduction s'il était primitivement haut, et restant sans grands changements s'il était normal au début. Dans les mêmes conditions, Wahlund (58)

étudie dix cas de polyglobulie ayant une hémoglobine et une masse globulaire deux fois trop élevées ; sous l'effet du ^{32}P , il constate la restauration à la normale du volume globulaire dans les deux tiers des cas, et à proximité de la normale dans le tiers restant ; le volume plasmatique, bas à l'origine, tend à remonter et demeure en fin de compte peu changé ; il en résulte des modifications discrètes du volume sanguin total. Hartmann, Loverdo et Fauvert (29) injectent, à 17 malades, 7 millicuries de ^{32}P intraveineux et font leurs examens de contrôle 3 à 5 mois plus tard ; le volume globulaire revient à la normale ou s'abaisse au-dessous dans dix cas et se stabilise à un niveau un peu supérieur dans deux cas ; le volume plasmatique est normal dans dix observations, élevé cinq fois, abaissé deux fois ; le volume sanguin total ne descend jamais au-dessous de la normale. Prentice (49) dont les résultats sont repris par Lawrence (36), rapporte les observations de 20 malades qui, après traitement, se séparent en deux groupes à peu près égaux ayant en commun la baisse du volume globulaire : dans le premier, il constate une diminution du volume plasmatique ; dans le deuxième, au contraire, une augmentation ; il ne donne, il est vrai, aucune indication sur l'aspect de ces malades avant le traitement, ni sur les méthodes (phosphore seul ou associé aux saignées) utilisées dans chaque cas.

L'indication isolée des saignées n'a plus aujourd'hui que de rares partisans. Des auteurs italiens ont néanmoins préconisé en 1957 (8) la soustraction répétée de 500 cm³ de sang veineux avec réinjection immédiate de 250 cm³ de plasma, assurant obtenir ainsi des rémissions de quelques mois à deux ans. Reinhard, par contre (51), réduit leurs indications aux sujets de moins de 40 ans, non hypochromiques, et aux cas où l'affection peut être bridée grâce à une ou deux saignées de 500 cm³ tous les trois ou quatre mois. En 1937, Stephens (54), saignant cinq malades à raison de 500 cm³ tous les trois jours, obtenait une normalisation des symptômes : hémoglobine, hématocrite, viscosité, hématies et volume sanguin mesuré par le bleu ; les rémissions persistèrent huit mois à deux ans ; il n'observait aucune réaction réticulocytaire et attribuait ce fait au caractère modéré des prélèvements. Tel est aussi l'avis de Hines (32). Zipf et ses collaborateurs (63) enlèvent jusqu'à 2 litres de sang au même malade dans les 24 heures et lui réinjectent, en se basant sur le taux de l'hématocrite, une quantité correspondante de plasma liophyllisé pour pallier la déperdition électrolytique et protéique ; rapportant une de ces observations, ils donnent les chiffres d'une crise réticulocytaire nette.

En pratique, c'est l'éclectisme qui domine. On a tendance à réserver le ^{32}P (51) aux polyglobulies modérées, n'exposant pas à des accidents immédiats ; dans les cas urgents, dans tous les cas pour d'autres (en l'absence de contre-indications surtout liées à l'état vasculaire du sujet), on fait précéder le phosphore de soustractions sanguines qui ont pour but de réduire la polycythémie à des valeurs normales ou subnormales (28, 38, 53, 62). L'importance et la fréquence des saignées, l'importance et la fréquence des doses de ^{32}P varient selon les médecins.

*
**

Le traitement des polyglobulies vraies secondaires est en un sens plus complexe. Comme le fait remarquer Lawrence, les plus fréquentes réalisent une réponse physiologique à l'hypoxie et jus-

tifient rarement que l'on s'attaque directement à l'excès globulaire. Auchincloss et Duggan (3) ont cependant constaté, chez des malades souffrant d'emphysème pulmonaire chronique, un effet favorable des saignées sur la mécanique cardiaque, dû à la réduction du volume sanguin ; nous-même avons eu l'occasion de procurer par ce moyen un soulagement sensible, quoique passager, à des polyglobuliques porteurs de pneumopathies graves. L'action bénéfique des soustractions sanguines dans certains cas et surtout à certaines étapes des polyglobulies secondaires ne peut donc être niée ; mais il est évident que l'idéal serait de s'attaquer à la cause même de la surproduction érythrocytaire. C'est ainsi que Clay et Elliot (10), mesurant le volume plasmatique par le bleu d'Evans et le volume globulaire par l'injection d'hématies marquées au ^{32}P , obtinrent, après intervention pour sténose pulmonaire, la réduction de la masse globulaire parallèlement à une augmentation de la masse plasmatique ; malgré l'importante baisse de la volémie totale (21 %), il a persisté une élévation modérée de chacun des trois volumes. Nicola et Ansaldi (46), considérant l'activité érythroblastique de la moelle dans les cardiopathies congénitales avant et après intervention chirurgicale, observèrent une réduction du taux de l'hérythroblastose totale coïncidant avec l'amélioration des autres symptômes. Citons enfin un cas d'érythrocytose chez un malade atteint d'hydronéphrose, rapporté par Cooper et Tuttle (13), où la néphrectomie ramena les volumes sanguins à la normale et guérit apparemment la polycythémie (le malade est mort 6 ans après pour une raison différente). Tous ces arguments militent en faveur d'une action directe, laquelle est malheureusement souvent complexe à réaliser en pratique.

IV. — DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Grâce à la technique des hématies marquées au radiochromate de soude 51, nous avons à notre tour étudié les volumes sanguins de 94 polycythémies tant primitives que secondaires. Ayant admis à priori qu'il y a polyglobulie vraie dès que la masse globulaire totale de l'individu atteint ou dépasse 110 % de sa valeur théorique normale, nous avons exposé les résultats de nos mesures sans aucune discrimination.

Sur un bilan de 56 *maladies de Vaquez*, nous avons constaté la grande variété des taux du volume globulaire enregistrés entre 110 et 420 %. Toutefois, nous n'avons vu que quatre cas qui dépassaient 300 %, et ceci ne concorde pas avec les travaux de Hartmann, Loverdo et Fauvert (29) qui apportent une majorité d'observations où la masse globulaire dépasse du triple les chiffres normaux. Le secteur plasmatique réagit avec une souplesse très relative à ces variations : la dispersion de ses différentes valeurs est faible ; les chiffres les plus fréquemment retrouvés se situent aux environs de 90 % du taux normal. De fait, la masse plasmatique n'a été supérieure à 100 % que dans 36 % des cas, dont la majorité avaient une masse globulaire modérément élevée. Ceci montre bien que, si l'hémoconcentration habituelle des *Vaquez* graves ne risque certes pas de fausser le diagnostic, l'hémodilution possible des polycythémies discrètes peut entraîner des erreurs en moins si l'on se fonde seulement sur la numération et sur l'hématocrite ; l'inverse d'ailleurs se voit dans les fausses polyglobulies par hémoconcentration. Il est certain que ce sont précisément ces conjonctures litigieuses qui bénéficient au maximum de l'aide apportée au diagnostic par la mesure du volume globulaire total. Quant au volume sanguin total, on l'a trouvé trois fois inférieur à 100 % ; l'explication de ce fait inhabituel a été donnée chaque fois par l'importance de la réduction plasmatique plus que par la discrétion de l'augmentation globulaire.

L'augmentation du volume globulaire est dans l'ensemble moins marquante dans les 38 polyglobulies secondaires que nous avons suivies ; avec une assez grande fréquence ces augmentations sont limitées entre 110 et 150 %. Il est d'autre part exceptionnel que le volume plasmatique descende au-dessous de 90 % : les valeurs les plus courantes se situent à la limite supérieure de la normale, sans corrélation avec le chiffre de la masse globulaire.

Finalement, quoique nos constatations ne soient pas en accord exact avec celles de Hallock (27), il serait illusoire de vouloir distinguer sur de telles bases polycythémies essentielles et secondaires.

Le traitement de la maladie de Vaquez a donné lieu à de très nombreuses publications, mais la surveillance de la volémie au cours de l'évolution a été moins systématique et dans tous les cas ne s'est guère intéressée qu'aux répercussions du ^{32}P (1, 18, 20, 28, 36, 56). C'est pourquoi nous avons essayé de préciser ce que l'on pouvait séparément espérer des meilleurs moyens thérapeutiques actuellement mis à notre disposition. Saignant nos malades de façon systématique et à l'exclusion de tout autre traitement,

nous avons effectivement réduit la masse globulaire au volume désiré en nous basant sur les données de l'hématocrite. Les troubles subjectifs et l'érythrose ont été très soulagés ; mais les rémissions ont été éphémères, pour ne pas dire inexistantes, dans trois cas et n'ont pas excédé deux mois dans les autres, quoique la rechute ait pu rester discrète pendant encore deux ou trois mois. Utilisant le ^{32}P isolément, nos résultats apparaissent d'emblée beaucoup moins optimistes qu'on ne l'aurait attendu : sur sept malades ayant ingéré 5 millicuries du produit, il n'y a eu que deux rémissions complètes biologiquement ; sur six malades en ayant reçu deux fois 5 millicuries, un seul a été mis en rémission complète ; les onze cas restants n'ont été qu'améliorés. Les trois succès en cause concernent précisément des malades vus et traités pour la première fois. Nous n'avons vu aucune observation résistant à deux doses successives de phosphore ; par contre, nous avons eu à déplorer deux accidents graves dont une aplasie médullaire succédant à 11 millicuries administrés en l'espace d'un mois et demi. La longueur réelle des rémissions ou des améliorations, définie par le laps de temps où la masse globulaire est demeurée à son taux le plus bas, a varié entre un et trois mois ; une fois, elle a persisté six mois. A l'encontre, la durée totale des fluctuations de la volémie a pu s'étendre sur six mois à un an. L'emploi successif des saignées et du radiophosphore a permis d'obtenir quatre fois des rémissions d'excellente qualité, c'est-à-dire immédiates, complètes et durables, avec une seule ingestion de 5 millicuries de ^{32}P ; l'époque de la rechute n'a cependant pas été notablement plus éloignée qu'avec la méthode précédente, soit six à huit mois.

Mais d'autres facteurs entrent en jeu. Le ^{32}P a pour avantage d'être d'un maniement commode lorsqu'il est donné par voie orale, d'être donc volontiers accepté par le malade ; les saignées, au contraire, sont toujours une expérience pénible et astreignante, au point qu'il est souhaitable d'évaluer d'abord la bonne volonté du patient si l'on ne veut pas le voir disparaître au milieu de l'épreuve ; les prélèvements supérieurs à un litre par jour nécessitent une hospitalisation provisoire qui diminue cet inconvénient, mais bien que nous ayons été surprise par la bonne tolérance de ces fortes hémorragies, on ne peut concevoir d'en généraliser l'usage indistinctement. Le phosphore a deux inconvénients : lenteur d'activité et risques inhérents à tout traitement par des rayonnements actifs ; le premier est acceptable dans un certain nombre de cas où l'avenir immédiat du malade n'inspire pas d'inquiétude raisonnable ; le second n'est pas évaluable à l'heure actuelle car il existe certainement de grandes différences individuelles de sensibilité (cas de MM. Ar. et Br.). De l'autre côté, les résultats demandés aux ponctions veineuses sont immédiatement atteints ; avec quelques précautions, les risques courus sont minimes malgré les accidents publiés par certains (34) ; sur le plan biologique il semble que la spoliation protidique et électrolytique soit bien compensée sans l'intervention de produits de remplacement, ce qui confirme certaines observations faites par Darnis sur des malades atteints d'hémochromatose et saignés (14) ; de même, la perte de fer provoquée n'a pas entraîné d'hypochromie grave. A tout ceci cependant, il convient d'ajouter que nous avions affaire à des sujets jamais encore hémorragiés et qui devaient donc avoir un capital ferro-protidique intact. Mais les heureux effets des saignées sont transitoires ; la constance de la crise réticulocytaire que confirme, malgré quelques discordances, la réascension rapide de la masse

globulaire, conduit même à penser que l'hématopoïèse excitée par la déplétion sanguine tend à combler le vide créé. Pour pouvoir aborder ces hypothèses, il eût évidemment été nécessaire d'étudier la libération érythrocytaire de plusieurs malades avant et après les prélèvements. La même étude enfin, faite avant, puis sous l'influence du ^{32}P , donnerait peut-être quelques éclaircissements sur les facteurs qui régissent les différences de susceptibilité que nous avons évoquées plus haut.

Il semble, au terme de ce rapide bilan, que l'attitude rationnelle consisterait à réduire le volume sanguin des polyglobuliques par des saignées et à fixer la rémission par le ^{32}P . En pratique, il peut arriver que l'on ne veuille pas se résoudre à imposer au patient une épreuve que contre-indique le reste du bilan cardiovasculaire ; ou bien que le caractère modéré de l'érythémie justifie le recours au phosphore seul, quitte à patienter plus longtemps pour le bénéfice d'un traitement plus doux. Au reste, on peut se demander s'il y a un réel avantage à obtenir une rémission biologique stricte au prix de la multiplication des interventions et des doses de rayonnements. Et la meilleure solution est peut-être préconisée par Reinhard qui alterne avec souplesse les saignées et le ^{32}P (51), assurant obtenir ainsi d'excellents résultats pour des doses très modérées et peu fréquentes de phosphore. En faveur de cela, rappelons que nous avons vu des rémissions se prolonger très longtemps simplement sous l'influence des saignées chez des malades autrefois irradiés.

Il n'est pas encore de règle fixant le traitement de la maladie de Vaquez, et la mesure de la volémie n'est pas capable seule de résoudre les problèmes qui en sont cause. Mais elle est un moyen d'exploration biologique direct qui a l'immense mérite de mesurer un volume en valeur absolue, alors que les examens hématologiques habituels (numérations érythrocytaires, hématocrites) n'ont de sens qu'en fonction du taux de la dilution globulo-plasmatique. Son accessibilité, désormais, son inocuité, à la condition de quelques élémentaires précautions, en font dans le domaine des polyglobulies et dans beaucoup d'autres domaines, il est vrai, une très marquante acquisition.



RESUME

Nous avons étudié les désordres de la masse sanguine au cours des polyglobulies grâce à la technique des hématies marquées par le chrome radioactif.

A. Les polyglobulies non traitées ou en rechute, qu'elles soient essentielles ou secondaires, se caractérisent et se définissent par une augmentation franche et constante du volume globulaire total, supérieure à 110 % du volume théorique normal pour le malade considéré. Le volume plasmatique est en général inférieur à son taux normal théorique dans la maladie de Vaquez, et nous avons montré que cette réduction, d'autant plus fréquente que la polycythémie est plus forte, n'est pas un phénomène dû au hasard. Dans les polyglobulies secondaires, le volume plasmatique présente peu de modifications.

B. Les variations non proportionnelles des volumes globulaire et plasmatique entraînent un certain degré d'inexactitude dans les résultats des examens hématologiques périphériques habituels (numérations et hématocrites). Ces discordances peuvent être à l'origine d'erreurs de diagnostic dans les polycythémies discrètes qui s'accompagnent assez volontiers d'une augmentation de la masse plasmatique, donc d'une hémodilution.

C. Le traitement de la maladie de Vaquez a été envisagé dans ce travail à l'exclusion de celui des polycythémies secondaires. Nous avons comparé les effets des saignées et du ^{32}P par voie orale, employés séparément d'abord, puis successivement. Nous avons constaté que les rémissions les plus satisfaisantes, tant par leur qualité que par leur durée, étaient obtenues grâce aux saignées suivies d'administration de phosphore. Un des avantages de cette méthode paraît être la réduction des doses de ^{32}P et leur espacement. Des réserves sont cependant faites quant à la généralisation d'un tel protocole thérapeutique.



BIBLIOGRAPHIE

1. ABBAT (J.D.), CHAPLIN (H. Jr), DARTE (J.M.M.) et PITNEY (P.R.). Treatment of Polycythemia Vera with radiophosphorus. (*Quart. J. Med.*, 23, 91, 1954.)
2. ANDRÉ (R.), COMBRISSE (A.) et WATEL (G.). La reconstitution de la masse sanguine dans les hémorragies graves : aide apportée par la mesure du volume globulaire au moyen des hématies marquées au Cr51. (*Presse Med.*, 66, 193, 1958.)
3. AUCHINCLOSS (J.H.Jr) et DUGGAN (J.J.). Effects of venesection on pulmonary and cardiac function in patients with chronic pulmonary emphysema and secondary polycythemia. (*Am. J. Med.*, 22, 74, 1957.)
4. BARCROFT (J.), BINGER (C.A.), BOCK (A.V.), DOGGART (J.H.), FORBES (H.S.), HARROP (G.), MEAKINS (J.C.) et REDFIELD (A.C.). Observations upon the effect of high altitude on the physiological process of the human body, carried out in the Peruvian Andes, chiefly at Cerro de Pasco. (*Phil., Tr. Roy. Soc. London*, B211, 351, 1921, 1923.)
5. BERLIN (N.I.), HYDE (G.M.), PARSONS (R.J.), LAWRENCE (J.H.) et PORT (S.). Blood volume of the normal female as determined with P32 labelled red blood cells. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 76, 831, 1951.)
6. BERLIN (N.I.), LAWRENCE (J.H.) et ELMLINGER (P.J.). Recent advances in the knowledge of total red cell volume, production and destruction. (*Blood*, 12, 147, 1957.)
7. BERLIN (N.I.), LAWRENCE (J.H.) et GARTLAND (J.). Blood volume in polycythemia as determined by P32 labeled red blood cells. (*Am. J. Med.*, 9, 747, 1950.)
8. CÀRDONE (U.) et GALEAZZI (F.). Moderno trattamento della poliglobulia rubra vera. (*Policlinico ; Sezione Pratica, Roma*, 64, 630, 1957.)
9. CASSELS (D.E.) et MORS (M.). The arterial blood gases, the oxygen dissociation curve, and the acid base balance in polycythemia vera. (*J. Clin. Invest.*, 32, 52, 1953.)
10. CLAY (R.C.), ELLIOTT (S.R.) et SCOTT (H.W.) (Jr.). Changes in blood volume following operation for pulmonary stenosis : studies with Evans blue and radioactive phosphorus. (*Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, 89, 377, 1951.)
11. COLIEZ (R.T.), TUBIANA (M.) et ALAGILLE (D.). Traitement par le phosphore radioactif des thrombocytémies et des polyglobulies. (*J. Radiol.*, 38, 405, 1957.)
12. COOPER (M.) et OWEN (C.A. Jr). Labeling human erythrocytes with radiochromium. (*J. Lab. Clin. Med.*, 47, 65, 1956.)
13. COOPER (W.N.) et TUTTLE (W.D.). Polycythemia associated with a benign kidney lesion : report of a case of erythrocytosis with hydronephrosis, with remission of polycythemia following nephrectomy. (*Ann. Int. Med.*, 47, 1008, 1957.)
14. DARNIS (F.). Pathogénie et traitement des hémochromatoses. (*Path. et Biol.*, 6, 873, 1958.)
15. DONOHUE (D.M.), MOTULSKY (A.G.), GIBLETT (E.R.), PIRZIO-BIROLI (G.),

- VIRANUVATTI (V) et FINCH (C.A.). The use of chromium as a red cell tag. (*Brit. J. Haemat.*, 1, 249, 1955.)
16. EBERT (R.V.), STEAD (E.A.) et GIBSON (J.G.). Response of normal subjects to acute blood loss, with special reference to the mechanism of restoration of blood volume. (*Arch. Int. Med.*, 68, 578, 1941.)
 17. FAUVERT (R.), LOVERDO (A.) et HARTMANN (L.). La mesure du volume sanguin total. (*Bull. Sc.*, 1, 37, 1956.)
 18. FAUVERT (R.), MALLARMÉ (J.) et NICOLLO (S.). La maladie de Vaquez et son traitement par le phosphore radioactif (^{32}P). (*Sem. Hôp. Paris*, 30, 4249, 1954.)
 19. FISCHER (J.M.), BEDELL (G.N.) et SEEBOHM (P.M.). Differentiation of polycythemia vera and secondary polycythemia by arterial oxygen saturation and pulmonary function tests. (*J. Lab. Clin. Med.*, 50, 455, 1957.)
 20. FOUNTAIN (J.R.). Treatment of polycythemia vera with radioactive phosphorus. (*Brit. Med. J.*, 2, 1335, 1957.)
 21. FRANK (H.) et GRAY (S.J.). The determination of plasma volume in man with radioactive chromic chloride. (*J. Clin. Invest.*, 32, 991, 1953.)
 22. GIBSON (J.G.), PEACOCK (W.C.), SELIGMAN (A.M.) et STACK (T.). Circulating red cell volume measured simultaneously by the radioactive iron and dye methods. (*J. Clin. Invest.*, 25, 838, 1946.)
 23. GRANT (R.T.) et REEVE (E.B.). Observations on the general effects of injury in man, with special reference to wound shock. (*Spec. Rep. Ser. Med. Res. Council*, n° 277, HMSO, London, 1951.)
 24. GRAY (S.J.) et FRANK (H.). The simultaneous determination of red cell mass and plasma volume in man with radioactive sodium chromate and chromic chloride. (*J. Clin. Invest.*, 32, 1000, 1953.)
 25. GRAY (S.J.) et STERLING (K.). The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium. (*J. Clin. Invest.*, 29, 1604, 1950.)
 26. HADEN (R.L.). The red cell mass in polycythemia in relation to diagnosis and treatment. (*Am. J. Med. Sc.*, 196, 493, 1938.)
 27. HALLOCK (P.). Polycythemia of morbus coeruleus (cyanotic type of congenital heart disease). (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 44, 11, 1940.)
 28. HARMAN (J.B.), HART (P.L. de V.) et LEDLIE (E.M.). The treatment of polycythemia with radioactive phosphorus. (*Brit. Med. J.*, 16, 930, 1955.)
 29. HARTMANN (L.), LOVERDO (A.) et FAUVERT (R.). Le volume sanguin total, l'hémoglobine et les protéines totales circulantes au cours des polyglobulies essentielles (à propos de 36 observations). (*Sem. Hôp. Arch. Biol. Med.*, 31, 7, 1955.)
 30. HARTMANN (L.), LOVERDO (A.) et FAUVERT (R.). La mesure du volume sanguin total par les techniques des hématies marquées au P^{32} et au Cr^{51} . (*Sem. Hôp. Paris*, 31, 1, 1955.)
 31. HEVESY (G.), KOSTER (K.H.), SORESENSEN (G.), WARLUNG (E.) et ZERAHN (K.). The red corpuscle content of the circulating blood determined by labeling the erythrocytes with radiophosphorus. (*Acta. Med. Scand.*, 116, 561, 1944.)
 32. HINES (L.E.) et DARNALL (W.C.). The control of polycythemia by venesection. (*Am. J. Med. Sc.*, 206, 434, 1943.)

33. HITZENBERGER (K.). Die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes bei Polycythämien. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, 126, 495, 1934.)
34. HOFSTETTER (J.R.). Dangers du traitement de l'hémochromatose par saignées. (*Gastroentérologie*, 87, 186, 1957, Lausanne.)
35. HURTADO (A.). Chronic mountain sickness. (*J. Am. Med. Ass.*, 120, 1278, 1942.)
36. LAWRENCE (J.H.). Polycythemia : physiology, diagnosis and treatment. (*Modern Medical Monographs.*, 13, 1955.)
37. LAWRENCE (J.H.), BERLIN (N.I.) et HUFF (R.L.). The nature and treatment of polycythemia (studies on 263 patients). (*Medicine*, 32, 323, 1953.)
38. LAWRENCE (J.H.), ROSENTHAL (W.) et STICKNEY (M.). Pannels in therapy. III. The treatment of polycythemia vera. (*Blood.*, 6, 655, 1955.)
39. LICHTMAN (H.C.) et RABINER (S.F.). The circulating red blood cell volume : its relationship to the peripheral blood cell counts in normal subjects and persons with polycythemia. (*A.M.A., Arch. Int. Med.*, 99, 8, 1957.)
40. LOVERDO (A.). Utilisation du chrome radioactif pour la détermination du volume sanguin total. (*Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1, 926, 1956.)
41. MERINO (C.). Studies on blood formation and destruction in the polycythemia of high altitude. (*Blood.*, 5, 1, 1950.)
42. MOFFIT (H.C.), LAWRENCE (J.H.) et BERLIN (N.I.). Clinical and experimental studies of polycythemia vera ; differential diagnosis. (*Rev. Hémat.*, 6, 463, 1951.)
43. MOLLISON (P.L.). Blood transfusion in clinical medicine. (2^e Ed., 1956.)
44. MOLLISON (P.L.) et VEALL (N.). The use of the isotope ⁵¹Cr as a label for red cells. (*Brit. J. Haemat.*, 1, 62, 1955.)
45. MOSCHOWITZ (E.). Essays on biology of disease ; the biology of polycythemia vera. (*J. Mt. Sinai. Hosp.*, 11, 232, 1944.)
46. NICOLA (P.) et ANSALDI (N.). Etude sur la composition et les fonctions de la moelle osseuse dans les cardiopathies congénitales avant et après intervention chirurgicale. (*Minerva. Pediatr.*, 2, 457, 1957.)
47. Polycythemia. (*Am. J. Med.*, 24, 132, 1958.)
48. PRADER (A.), ROSSI (E.) et WODENEGG (M.). Blutuntersuchungen beim Morbus coeruleus. I. Plasma und Blutvolumen. (*Helv. Pediatr. Acta.*, 4, 267, 1949.)
49. PRENTICE (T.C.), BERLIN (N.I.) et LAWRENCE (J.H.). Effect of the therapy on blood volume, blood pressure and spleen size in polycythemia vera. (*A.M.A., Arch. Int. Med.*, 89, 584, 1952.)
50. READ (R.C.). Studies of red cell volume and turnover using radiochromium. (*New. Engl. J. Med.*, 250, 1021, 1954.)
51. REINHARD (E.H.) et HAHNEMAN (B.). The treatment of polycythemia vera. (*J. Chronic. Dis.*, 6, 332, 1957.)
52. ROWNTREE (L.G.), BROWN (G.E.) et ROTH (G.M.). The volume of blood and plasma in health and disease. (*Philadelphia and London, W.B. Saunders Company*, 1929.)
53. SCOTT (R.B.). Treatment of polycythemia rubra vera (with special regard to radiophosphorus). (*Brit. Med. J.*, 1, 1128, 1953.)

54. STEPHENS (D.J.) et KALTREIDER (N.L.). The therapeutic use of venesection in polycythemia. (*Ann. Int. Med.*, 10, 1565, 1937.)
 55. STERLING (K.) et GRAY (S.J.). Determination of the circulating red cell volume in man by radioactive chromium. (*J. Clin. Invest.*, 29, 1614, 1950.)
 56. TUBIANA (M.) et GAZEL (J.). Action du phosphore radioactif sur la polyglobulie essentielle et l'augmentation du nombre des plaquettes. (*Presse. Med.*, 63, 851, 1955.)
 57. WADSWORTH (G.R.). The blood volume of normal women. (*Blood.*, 9, 1205, 1954.)
 58. WAHLUND (H.). The total amount of hemoglobin and the blood volume in polycythemia vera treated with radiophosphorus. (*Acta. Med. Scand.*, 3, 199, 1954.)
 59. WASSERMAN (K.), JOSEPH (J.D.) et MAYERSON (H.S.). Kinetics of vascular and extravascular protein exchange in unbled and bled dogs. (*Am. J. Physiol.*, 184, 175, 1956.)
 60. WASSERMAN (L.R.), DOBSON (R.L.) et LAWRENCE (J.H.). Blood oxygen studies in patients with polycythemia and in normal subjects. (*J. Clin. Invest.*, 28, 60, 1949.)
 61. WILSON (S.J.) et BOYLE (P.). Erroneous anemia and polycythemia; comparative study of peripheral blood and blood volume. (*Arch. Int. Med.*, 90, 602, 1952.)
 62. WINTROBE (M.M.). Management of polycythemia vera. Editorial. (*J. Chronic. Dis.*, 1, 462, 1955.)
 63. ZIPF (R.E.), WEBBER (J.M.) et GROVE (G.R.). Serial determinations of blood volume applied clinically to the control of blood and plasma volumes and red cell mass in polycythemia. (*Am. J. Clin. Path.*, 26, 1119, 1956.)
-

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Anatomie pathologique	CORDIER (G.)
Anesthésiologie	DELARUE (A.)
Bactériologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	JAYLE (M.F.)
Biologie médicale	CHAILLEY-BERT (P.)
Cancérologie médicale et sociale	FAUVERT (R.)
Clinique carcinologique	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	REDON (H.)
Cliniques chirurgicales { Beaujon	MOUQUIN (M.)
Cochin	SICARD (A.)
Hôtel-Dieu	QUÉNU (J.)
Salpêtrière	MÉNÉGAUX (G.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique ..	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FEVRE (M.)
Clinique génétique médicale	MATHEY (J.)
Clinique gynécologique	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales { Bichat	ALAJOUANINE (T.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	DE GENNES (L.)
Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale propédeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique de neuro-chirurgie	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales { Baudelocque	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Port-Royal	LACOMME (M.)
Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale	AUBIN (A.)
	MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch.	Embryologie	TUGHMANN-DUPLESSIS (H.)
	CABROL (C.)	Hématologie ...	N... N...
	DEBEYRE (J.)		COUJARD (R.), pr. s. ch.
	OLIVIER (G.)	Histologie	N... N...
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Hydrologie	CORNET (A.)
	BUSSER (F.)	Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch.
Anesthésiologie	GOUYGOU (Ch.)		DEPARIS (M.), pr. s. ch.
	N... N...	Maladies infectieuses ..	BASTIN (R.)
Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.)		DEROBERT (L.), pr. s. ch.
	NÉVOT (A.) pr. s. ch.	Médecine légale ..	GAULTIER (M.)
	CHRISTOL (D.)		HADENGUE (A.)
	TOURNIER (P.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
	BARBIER (P.)	Neuro-chirurgie ..	DAVID (M.)
	ETTORI (J.)	Neurologie	LHERMITTE (F.)
Biochimie médicale	pr. s. ch. (dét.)		GRASSET (J.)
	DESGREZ (P.), pr. s. ch.		LE LORIER (G.)
	POLONOVSKI (J.)		LEPAGE (F.)
	SCHAPIRA (G.)	Obstétrique	MERGER (R.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)		MORIN (P.)
Carcinologie ...	N... N...		RAVINA (J.)
Dermato-Syphiligraphie ..	DUPERRAT (B.)		ROBEY (M.)
Electro-Radiologie	N...		

MM.		MM.	
Ophthalmologie ..	{ BRÉGEAT (P.)	Pathologie	{ DOMART (A.)
Orthopédie	{ DESVIGNES (P.)	médicale	{ LAMOTTE (M.)
Oto-rhino-	{ JUDET (R.)	(suite)	{ LAROCHE (C.P.)
laryngologie ..	{ AUBRY (M.)		{ MACREZ (Cl.)
Parasitologie	{ MADURO (R.)		{ MILLIEZ (P.)
	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch.		{ PÉQUIGNOT (H.)
	{ CHABAUD (A.)		{ RAMBERT (P.)
	{ RUDLER (J.), pr. s. ch.		{ ROYER (P.)
	(dét.)		{ THIEFFRY (St.)
	{ ABOULKER (P.)		{ TURIAF (J.)
	{ BARCAT (J.)		{ WOLFROMM (R.)
	{ CAUCHOIX (J.)		N...
	{ DUBOST (C.)		N...
	{ FAUREL (J.)	Pédiatrie	{ JOSEPH (R.)
Pathologie	{ FLABEAU (F.)		{ MOZZICONACCI (P.)
chirurgicale ..	{ GERMAIN (A.)		{ POLONOVSKY (Cl.)
	{ GOSSET (J.)	Pharmacologie ..	{ LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
	{ LAURENCE (G.)		N...
	{ LORTAT-JACOB (J.)		{ BARJETON (D.) pr. s. ch.
	{ OLIVIER (Cl.)	Physiologie	{ PARROT (J.) pr. s. ch.
	{ POILLEUX (F.)		{ DEJOURS (P.)
	{ THOMERET (G.)	Physique	{ GOUGEROT (L.)
	{ VERNE (J.M.)	médicale	N...
	N... N...	Pneumo-	
Pathologie	{ LÉPER (J.)	Phthysologie ..	{ KREIS (B.)
expérimentale ..	{ MAURICE (P.)	Psychiatrie	{ PICHOT (P.)
	{ HAGUENAU (J.) pr. s. ch.	Psychiatrie	
	{ BOUDIN (G.)	infantile	N...
	{ BOUVIER (J.B.)	Rhumatologie ..	{ DELBARRE (F.)
Pathologie	{ BRICAIRE (H.)	Stomatologie ...	{ CERNÉA (P.)
médicale	{ BRISSAUD (H.)		{ CHAPUT (Mme A.)
	{ CASTAIGNE (P.)	Thérapeutique ..	{ CHASSAGNE (P.)
	{ CONTE (M.)		{ PERRAULT (M.)
	{ DEROT (M.)	Urologie	{ KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clinique	{ AMELINE (A.)	Clinique neurologique	{ DE SÈZE (S.)
chirurgicale ..	{ HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale ..	{ MAYER (M.)
	{ LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	{ OFFRET (G.)
	{ PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique ..	{ LAPLANE (R.)
	{ ROUX (M.)	Clinique psychiatrique	{ BARUK (H.)
Clinique médicale	{ DREYFUS (Gilbert)		
	{ KOURILSKY (R.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateurs Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
 Bibliothécaires { Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Faculté de Médecine de Paris,

VU : LE DOYEN

VU : LE PRÉSIDENT DE THÈSE

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS**

